

Guia Brasileiro de Diagnóstico e Manejo das Doenças Colestáticas



2026

Brasil

ORGANIZAÇÃO GERAL

Maria Chiara Chindamo

Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz

AUTORES

CAPÍTULO 1: COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

Débora Raquel Benedita Terrabuio (COORDENAÇÃO DO CAPÍTULO) Professora Adjunta da Escola Paulista de Medicina/Unifesp; Médica Assistente do Ambulatório de Doenças autoimunes e metabólicas do Fígado do Departamento de Gastroenterologia do HCFM-USP

Andreia Silva Evangelista Mestre e Doutora em Ciências em Gastroenterologia pela USP; Membro Titular SBH - Médica colaboradora do ambulatório de doenças autoimunes do HUCFF/ UFRJ

Guilherme Grossi Lopes Cançado Médico gastroenterologista e hepatologista do HC-UFMG e do Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais; Pós-doutorado em Hepatologia Avançada com ênfase em doenças autoimunes e raras do fígado pela Universidade de Toronto - Toronto Centre for Liver Disease, Canadá - Coordenador de Jovens Investigadores da ALEH. Membro do Grupo Brasileiros de Estudos de Doenças Colestáticas e Autoimunes

Michelle Harriz Braga Colaboradora do grupo de doenças autoimunes e metabólicas do HC FMUSP; Hepatologista do grupo de transplante do Hospital Dr. Euryclides de Jesus Zerbini

CAPÍTULO 2: COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

Claudia Alves Couto (COORDENAÇÃO DO CAPÍTULO) Professora Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG; Coordenadora do Ambulatório de Fígado e de Doença Hepática Metabólica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG. Coordenadora del Grupo de Interés en Hepatopatías Autoimunes de ALEH.

Antonio Eduardo Benedito Silva Professor Associado de Gastroenterologia da Escola Paulista de Medicina/Unifesp

Eduardo Luiz Rachid Cançado Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP; Chefe dos ambulatórios de doenças autoimunes, colestáticas e metabólicas do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas d FMUSP; Pós-doutoramento em King's College London.

Lydia Teofilo de Moraes Falcão Professora Adjunta de Gastroenterologia da UFPE; Hepatologista do HC-UFPE e do Transplante hepático do Real Hospital Português- PE.

Luciana Costa Faria Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG; Mestre e Doutora em Gastroenterologia pela Universidade Federal de Minas Gerais com Doutorado Sanduíche na Université Paris XI - Hopital Paul Brousse – França; Preceptora dos Ambulatórios de Fígado e de Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica do Instituto Alfa de Gastroenterologia

Mateus Jorge Nardelli Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; Doutorando em em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

CAPÍTULO 3: COLETASE GENÉTICA EM CRIANÇAS

Gilda Porta (COORDENAÇÃO DO CAPÍTULO) Professora livre-docente em pediatria pela USP, médica do grupo de hepatologia e transplante do Hospital Sírio-Libanês e do Hospital Menino Jesus, presidente do Departamento de Hepatologia Pediátrica da SB-Pediatria

CAPÍTULO 4: COLESTASE GENÉTICA DO ADULTO

Paulo Lisboa Bittencourt (COORDENAÇÃO DO CAPÍTULO) Chefe da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português, Coordenador clínico do transplante de fígado da Real Sociedade Portuguesa de Beneficência, Ex-presidente do IBRAFIG e SBH.

Antonio Ricardo Cardia Ferraz de Andrade Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e professor da Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA.

Elze Maria Gomes de Oliveira Professora de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos/Centro Universitário Lusíada (FCMS/UNILUS) Doutora em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP); Gastroenterologista pela Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG).

Fabio Heleno de Lima Pace Professor Associado de Gastroenterologia da Universidade Federal de Juiz de Fora; Chefe do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Vivian Rotman Médica do Serviço de Hepatologia do HUCFF-UFRJ. Coordenadora do ambulatório de Doenças autoimunes do HUCFF-UFRJ. Doutora pela USP.

CAPÍTULO 5: TRATAMENTO DO PRURIDO, FADIGA, DOENÇA ÓSSEA E QUALIDADE DE VIDA

Maria Lucia Cardoso Gomes Ferraz (COORDENAÇÃO DO CAPÍTULO) Professora Associada da Disciplina de Gastroenterologia da Unifesp. Ex-Presidente do Instituto Brasileiro do Fígado

Geisa Perez Medina Gomide Professora e chefe do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM); doutorado em Medicina Tropical pela UFTM; pós-doutorado em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto.

Liana Machado de Codes Foulon Gastroenterologista e Hepatologista pela AMB Mestrado e Doutorado em Hepatologia pela Universidade Federal da Bahia; Professora Adjunta de Gastroenterologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Liliana Sampaio Costa Mendes Coordenadora da Comissão FBG Mulher da Federação Brasileira de Gastroenterologia; Supervisora da Residência Médica em Hepatologia do HBDF; Coordenadora do Clube do Fígado do Distrito Federal; Diretora do Brasília Training Center da WGO.

Luciana Lofego Gonçalves Professora Adjunta de Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo UFES; Chefe da unidade do sistema digestivo do hospital universitário Cassiano Antônio Moraes HUCAM UFES

Patrícia Marinho Costa de Oliveira Pós-doutorado em Gastroenterologia - UNIFESP/EPM; Consultora Médica em Hepatologia e Gastroenterologia - Grupo Fleury.

CAPÍTULO 6: DOENÇAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS, DEFICIÊNCIAS VITAMÍNICAS, DISLIPIDEMIA E AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR

Maria Chiara Chindamo (COORDENAÇÃO DO CAPÍTULO) Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Membro da Comissão de Doenças Raras da SBH. Coordenadora do Serviço de Clínica Médica/Hepatologia do Hospital Barra D'Or- Rede D'Or

Cristiane Alves Villela Nogueira Professora Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Membro da Comissão de doenças hepática associada à disfunção metabólica da SBH.

Gabriela Perdomo Coral Professora Adjunta de Gastroenterologia e do PPG Hepatologia da UFCSPA - Mestre em Hepatologia pela UFCSPA - Doutora em patologia pela USP - Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Santa Casa de Porto Alegre

Henrique Sérgio Moraes Coelho Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da UFRJ e Médico Hepatologista do Hospital São Lucas DASA

Janaina Luz Narciso Schiavon Professora Associada de gastroenterologia na Universidade Federal de Santa Catarina. Médica hepatologista e membro da equipe de transplante hepático do Hospital Universitário da UFSC. Presidente da Associação Catarinense para Estudos do Fígado (ACAEF).

Mário Guimarães Pessoa Assistente-Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Professor de Pós-Graduação do mesmo departamento (HCFMUSP). Pós-Doutorado na Universidade da Califórnia, em São Francisco (UCSF). Vice-presidente da Associação Latino-Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas (ALEH).

Escrever Ciência (www.escreverciencia.com)

Assessoria e Comunicação Científica



escrever ciência
assessoria e comunicação científica

APOIO



É com grande satisfação que a Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) apresenta a atualização do Guia Brasileiro de Diagnóstico e Manejo das Doenças Hepáticas Colestáticas, resultado de um amplo trabalho colaborativo conduzido pelas Comissões de Doenças Autoimunes e Colestáticas e de Doenças Hepáticas Raras da SBH.

As doenças colestáticas constituem um grupo complexo e heterogêneo de enfermidades, cujo diagnóstico e manejo evoluíram significativamente nos últimos anos, impulsionados por avanços na compreensão de sua fisiopatologia, pela incorporação de novas ferramentas diagnósticas e pelo desenvolvimento de opções terapêuticas inovadoras. Nesse contexto, tornou-se necessária a revisão e atualização do guia publicado pela SBH em 2018.

Os trabalhos para esta nova edição tiveram início em 2025, transitando por duas gestões da SBH, reunindo especialistas de diferentes áreas e instituições brasileiras em um processo de discussão, revisão crítica da literatura e construção de consensos baseados nas melhores evidências científicas disponíveis e na experiência clínica dos participantes. Esse esforço conjunto culmina, em 2026, na publicação deste guia, que reflete o compromisso permanente da SBH com a educação médica continuada e com a promoção da excelência no cuidado aos pacientes com doenças hepáticas colestáticas.

Esperamos que este documento represente uma referência prática e atualizada para hepatologistas, gastroenterologistas, pediatras, clínicos e demais profissionais envolvidos na assistência a esses pacientes, contribuindo para a padronização de condutas, o aprimoramento da prática clínica e, sobretudo, para a melhoria da qualidade do cuidado em nosso país.



Leila M. M. Beltrão Pereira

Presidente SBH

Biênio 2026-2027



Carlos Terra

Presidente SBH

Biênio 2024-2025

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD - *American Association for the Study of Liver Diseases*
AFP - Alfa-fetoproteína sérica
ALGS - Síndrome de Alagille
ALT - Alanina aminotransferase
AMA - Anticorpos antimitocôndria
AML- Anti musculo liso
ANA - Anticorpos antinucleares
ANCA - Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos
AoPFIC - *Adult-onset progressive familial intrahepatic cholestasis* (colestase intra-hepática familiar progressiva de início na idade adulta)
AR - Artrite reumatoide
AST - Aspartato-aminotransferase
AUDC- Ácido ursodesoxicólico
BRIC- *Benign recurrent intrahepatic cholestasis* (colestase intra-hepática benigna recorrente)
BSEP- Bomba de exportação de sais biliares
CBP - Colangite biliar primária
CCA- Colangiocarcinoma
CEP - Colangite esclerosante primária
CHC - Carcinoma hepatocelular
CIHG - Colestase intra-hepática da gravidez
CPRE - Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CPRM - Colangiopancreatografia por ressonância magnética
DATASUS - Departamento de Informação e Informática do SUS
DCVA - Doença cardiovascular aterosclerótica
DII – Doença inflamatória intestinal
DILI - *Drug-induced liver injury* (lesão hepática induzida por drogas)
EASL - *European Association for the Study of the Liver*
ECRs - Estudo Clínico Randomizado
ELF- *Enhanced Liver Fibrosis*
ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
ES - Esclerose sistêmica
ET- Elastografia transitória
FA - Fosfatase alcalina
GGT - Gama-glutamilttransferase
HAI - Hepatite autoimune
IBAT- Inibidor do transportador de ácidos biliares
IFI - Imunofluorescência Indireta
LPAC - *Low-Phospholipid-Associated Cholelithiasis* (colelitíase associada a baixo teor de fosfolípido)
LES - eritematoso sistêmico
LSN - Limite Superior da Normalidade
MARS - *Molecular Adsorbent Recirculating System* (Sistema de Recirculação de Adsorbentes Moleculares)
MASLD – *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica)
MDR2 - *Multidrug resistance protein 2*
MDR3 - *Multidrug resistance protein 3*
NGS - *Next-generation sequencing* (sequenciamento de nova geração)
OCA - Ácido obetecólico
OMS - Organização Mundial da Saúde
PFIC - *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis*- colestase intra-hepática familiar progressiva
PPAR - Receptores ativados por proliferadores de peroxissomas
PROMs - *Patient-Reported Outcome Measures* (medidas de desfechos relatados pelos pacientes)
PROMIS - *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (Sistema de Informação para a Mensuração de Desfechos Relatados pelos Pacientes)
QVRS - Qualidade de vida relacionada à saúde
RIC- *Recurrent intrahepatic cholestasis* (colestase intra-hepática recorrente)
RH - Rigidez hepática
RNI- Razão normalizada internacional

SS- Síndrome de Sjögren
TAP- Tempo de atividade de protrombina
TH - Transplante hepático
VCTE - Elastografia transitória controlada por vibração
VUS - *Variant of uncertain significance* (variantes de significado incerto)
WES - *Whole-exome sequencing* (sequenciamento completo do exoma)
WGS - *Whole-genome sequencing* (sequenciamento completo do genoma)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

10

CAPÍTULO 2: COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

29

CAPÍTULO 3: COLESTASE GENÉTICA EM CRIANÇAS

44

CAPÍTULO 4: COLESTASE GENÉTICA EM ADULTOS

59

CAPÍTULO 5: TRATAMENTO DOS SINTOMAS ASSOCIADOS ÀS DOENÇAS COLESTÁTICAS E QUALIDADE DE VIDA

76

CAPÍTULO 6: DOENÇAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS, DEFICIÊNCIAS VITAMÍNICAS, DISLIPIDEMIA E AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR

85

1. INTRODUÇÃO

A colangite biliar primária (CBP) é uma doença hepática autoimune e crônica caracterizada pela destruição imunomediada dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos, resultando em colestase progressiva, ductopenia, fibrose e, em um subgrupo de pacientes, cirrose e insuficiência hepática [1]. Embora a patogênese ainda não seja totalmente compreendida, as evidências atuais apoiam um modelo multifatorial no qual a suscetibilidade genética, a regulação epigenética, a perda de tolerância imunológica e fatores ambientais interagem para iniciar e manter, a longo prazo, a lesão epitelial biliar [1,2]. O curso da doença é altamente heterogêneo. Alguns pacientes permanecem clinicamente estáveis e assintomáticos por períodos prolongados, enquanto outros apresentam agravamento da fibrose, sintomas debilitantes como prurido e fadiga, hipertensão portal ou eventual necessidade de transplante hepático [3].

Na última década, o cenário clínico da CBP evoluiu substancialmente. O diagnóstico precoce, a melhora na estratificação de risco e o surgimento de opções terapêuticas de segunda linha direcionaram o manejo da doença para uma forma mais individualizada [4]. Paralelamente, o crescente reconhecimento dos sintomas relatados pelos pacientes e o comprometimento da qualidade de vida reforçaram a necessidade de avaliar o impacto da doença na vida diária [5].

2. EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da CBP tem sido cada vez mais reconhecida nos últimos anos. Embora tenha sido considerada, por muito tempo, uma doença que afeta predominantemente mulheres de meia-idade, os dados atuais indicam que é cada vez mais diagnosticada em homens e em populações racial e etnicamente variadas, sugerindo que as estimativas anteriores subestimaram a verdadeira distribuição entre os grupos demográficos [6–8]. Embora a incidência da CBP pareça estável, a prevalência vem aumentando. Em uma revisão sistemática e meta-análise recentes, a prevalência global combinada foi estimada em 18,1 casos por 100.000 habitantes, enquanto a incidência global combinada foi de 1,8 casos por 100.000 pessoas-ano, com acentuada heterogeneidade geográfica [9].

Os dados epidemiológicos da América Latina são escassos [10]. Um estudo populacional recente de grande porte, realizado no Brasil e com base em dados administrativos do DATASUS em âmbito nacional, forneceu informações importantes sobre o impacto da CBP. A prevalência bruta aumentou de 3,0 por 100.000 (IC 95%: 2,91–3,08) em 2021 para 5,23 por 100.000 (IC 95%: 5,12–5,34) em 2024, enquanto a incidência bruta diminuiu ligeiramente de 1,13 por 100.000 (IC 95%: 1,08–1,18) para 0,98 por 100.000 (IC 95%: 0,94–1,03). Após padronização pela OMS para a população mundial, a prevalência por idade em 2024 foi de 17,8 por 100.000 (IC 95%: 17,5–18,1), e a incidência por idade foi de 3,42 por 100.000 pessoas-ano (IC 95%: 3,27–3,56). O estudo também constatou uma proporção menor de mulheres/homens (3,67:1 em 2024) em comparação com um estudo de coorte anterior (21:1) [11], bem como um claro gradiente na incidência da doença do sul para o norte [4].

3. DIAGNÓSTICO DA CBP

3.1 DA SUSPEITA AO DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de CBP em pacientes com elevação persistente ou flutuante das enzimas hepáticas colestáticas, particularmente da fosfatase alcalina (FA) e/ou da gama-glutamyltransferase (GGT), especialmente em mulheres de meia-idade e em indivíduos com prurido inexplicável, fadiga ou doenças autoimunes coexistentes [12]. Os resultados laboratoriais anormais são o motivo mais comum para o início da investigação, já que até 50% dos pacientes são assintomáticos e são diagnosticados acidentalmente durante exames de rotina ou de triagem para outras doenças autoimunes.

A elevação persistente da FA, tipicamente $\geq 1,5 \times \text{LSN}$, é a alteração bioquímica mais característica e geralmente é acompanhada de elevação da GGT. A elevação isolada da GGT pode ocorrer no estágio inicial da doença e tem sido relatada em até 30% dos casos, o que a torna um potencial marcador bioquímico precoce, antes que a FA se torne anormal. Embora a CBP se apresente classicamente com um perfil bioquímico colestático, também podem ocorrer elevações leves a moderadas das aminotransferases criando, em alguns casos, incerteza diagnóstica [8,12,13].

A maioria dos pacientes é assintomática no momento do diagnóstico, mas até 70% desenvolvem sintomas ao longo do tempo [11,14,15]. O prurido afeta 70% a 80% dos pacientes, apresenta gravidade variável e pode prejudicar significativamente a qualidade de vida, causando distúrbios do sono, fadiga, depressão e isolamento social, podendo, em casos raros, indicar a necessidade de transplante hepático (TH) [11,12,16,17]. A fadiga, que afeta até 80% dos pacientes, costuma ser o sintoma mais incapacitante, associado a comprometimentos cognitivos, sociais e emocionais, e não apresenta correlação consistente com o estágio ou a atividade da doença, refletindo uma origem multifatorial que inclui depressão, disfunção autonômica/mitocondrial e distúrbios do sono [12,16,17].

A CBP costuma coexistir com doenças autoimunes — especialmente a síndrome de Sjögren, tireoide de Hashimoto, esclerose sistêmica, artrite reumatoide e doença celíaca — e, nessas condições, a presença de colestase deve levar à avaliação para CBP [11,12,16,17]. Em estágios avançados, as complicações incluem deficiências das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K [16–18]. Também são frequentes dislipidemia (75–95%), síndrome metabólica (20–30%), osteopenia (30–50%) e osteoporose (10–30%) [12,17,19,20]. O tratamento dos sintomas e das complicações relacionados à CBP, bem como das manifestações autoimunes associadas, é detalhado nas seções específicas.

O diagnóstico de CBP pode ser estabelecido quando pelo menos dois dos três critérios a seguir estiverem presentes:

1. Evidências bioquímicas de colestase crônica;
2. Presença de autoanticorpos específicos para a CBP, incluindo anticorpos antimitocondria (AMA) com titulação $\geq 1:40$ por imunofluorescência indireta (IFI) ou resultados positivos por ELISA, e/ou

anticorpos antinucleares (ANA) específicos para a CBP tais como anti-gp210 (padrão de membrana nuclear) e anti-sp100 (pontos nucleares múltiplos), se o AMA for negativo;

3. Histologia hepática compatível, caracterizada por colangite destrutiva não supurativa, lesão dos ductos biliares interlobulares, lesões ductais acentuadas, inflamação portal e ductopenia.

Pacientes com AMA positivo e enzimas colestáticas normais devem ser acompanhados ao longo do tempo. Estudos sugerem que 50–80% desses indivíduos podem apresentar características histológicas compatíveis com CBP, apesar de parâmetros bioquímicos hepáticos normais, e a incidência de alteração bioquímica em 5 anos compatível com a doença foi relatada em aproximadamente 16% dos pacientes [21,22]. Em uma coorte longitudinal, o tempo mediano entre o primeiro resultado positivo no teste AMA e a persistência de alterações nos exames de função hepática foi de aproximadamente 6 anos (intervalo de 1 a 19 anos), e nenhum dos pacientes desenvolveu cirrose durante o acompanhamento [22]. Um estudo chinês recente também relatou que mais de 50% dos pacientes com anticorpos específicos para CBP e FA normais apresentavam CBP confirmada por biópsia. Nesse estudo, os fatores preditivos de CBP histológica incluíram IgM basal $> 0,796 \times \text{LSN}$ e a ausência de outras etiologias da doença hepática. Apesar dessas observações, o tratamento com ácido ursodesoxicólico (AUDC) geralmente não é recomendado para indivíduos AMA-positivos com FA e GGT normais [23].

3.2 AUTOANTICORPOS

O AMA é o marcador sorológico característico da CBP e é detectado em mais de 90% dos pacientes. O AMA tem como alvo as subunidades E2 do complexo da 2-oxoácido desidrogenase, localizadas na membrana interna da mitocôndria. Em pacientes com suspeita de CBP, recomenda-se a realização do teste de IFI *in vivo* para AMA como exame sorológico de primeira linha. Na presença de parâmetros bioquímicos hepáticos colestáticos e de um resultado positivo para AMA, tipicamente com título de pelo menos 1:40, o resultado é altamente específico e suficiente para estabelecer o diagnóstico na maioria dos casos, sem necessidade de biópsia hepática. Deve-se observar também que o título de AMA não se correlaciona de forma confiável com a gravidade da doença e pode permanecer positivo mesmo após o TH e na ausência de recorrência da doença [12,17,19].

Se o resultado da pesquisa de AMA por IFI for negativo, devem ser realizados exames adicionais por métodos mais sensíveis ou complementares, como ELISA ou imunotransferência (*immunoblot*) para a detecção de AMA-M2. Isso é fundamental porque aproximadamente 15% dos soronegativos para AMA, detectados por IFI, pode apresentar reatividade nesses métodos, aumentando, assim, a sensibilidade diagnóstica. Os ensaios baseados em ELISA normalmente detectam os principais autoantígenos mitocondriais, incluindo o complexo E2 da piruvato desidrogenase (PDC-E2), o complexo E2 da 2-oxoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCOADC-E2) e o complexo E2 da 2-oxoglutarato desidrogenase (OGDC-E2) [12,17,18]. Se o AMA continuar negativo, deve-se realizar a pesquisa de ANA específicos para a CBP, particularmente anti-gp210 e anti-sp100, uma vez que a presença desses anticorpos corrobora fortemente o diagnóstico de CBP com AMA negativo e pode fornecer informações

sobre o prognóstico da doença. Embora os anticorpos anti-gp210 e anti-sp100 tenham sensibilidade relativamente baixa, geralmente entre 20% e 30%, apresentam alta especificidade, tipicamente superior a 95%, e, portanto, fornecem forte evidência diagnóstica de apoio em casos negativos para AMA. Esses anticorpos podem ser detectados por meio de imunoensaios, incluindo técnicas de ELISA e imunotransferência [12,17,18] bem como IFI em células HEp-2. Os padrões de ANA com membrana nuclear pontilhada (AC-12) e múltiplos pontos nucleares (AC-6) correspondem aos anticorpos anti-gp210 e anti-sp100, respectivamente.

A elevação dos níveis séricos de IgM é comum, mas não universal, ocorrendo em aproximadamente 40–60% dos pacientes no momento do diagnóstico. Esse aumento é indicativo de atividade policlonal, refletindo uma desregulação tanto do sistema imunológico inato quanto do adaptativo [24]. Embora dados recentes sugiram que a IgM possa ter relevância prognóstica em determinados contextos, não é, atualmente, um biomarcador prognóstico padrão nem uma meta terapêutica nas principais diretrizes sobre CBP [24].

Recentemente, foram descritos anticorpos contra autoantígenos adicionais, incluindo kelch-like 12 (KLHL12) e hexoquinase 1 (HK1), em um subgrupo de pacientes com CBP e negativos para AMA. Outros anticorpos, como o anticorpo antiproteína da leucemia promielocítica (anti-PML), anti-SUMO, anti-Sp140, anti-receptor de lamina B e anticorpos anticentrômeros, também foram relatados, embora sua utilidade clínica ainda não tenha sido totalmente estabelecida [25,26].

3.3. HISTOPATOLOGIA

A CBP é caracterizada histologicamente por colangite crônica não supurativa que acomete os pequenos ductos biliares intra-hepáticos, particularmente os ductos interlobulares. A lesão característica é a ductal florida, caracterizada pela destruição inflamatória do epitélio dos ductos biliares e tipicamente observada nos estágios iniciais da doença. À medida que a doença progride, a lesão contínua dos ductos biliares leva à ductopenia, à inflamação portal, à fibrose e à deposição progressiva de colágeno [12,15].

Um sistema de estadiamento histológico para a CBP foi proposto por Nakanuma et al. e baseia-se na avaliação de três características principais: fibrose, perda dos ductos biliares e deposição de grânulos positivos para orceína [27]. Cada componente é pontuado de 0 a 3, resultando em uma pontuação total de 0 a 9. Pontuações totais de 0 correspondem ao estágio 1 (sem progressão ou progressão mínima); pontuações de 1 a 3 correspondem ao estágio 2 (progressão leve); pontuações de 4 a 6 correspondem ao estágio 3 (progressão moderada); e pontuações de 7 a 9 correspondem ao estágio 4 (progressão avançada) [28].

Embora a biópsia hepática geralmente não seja necessária para estabelecer o diagnóstico em pacientes com parâmetros bioquímicos colestáticos e autoanticorpos específicos para a CBP, a avaliação histopatológica continua sendo importante nas seguintes situações: resultados negativos

tanto para ANA quanto para anticorpos específicos para CBP; suspeita de sobreposição CBP e hepatite autoimune (HAI); casos em que há suspeita de doença hepática associada, como doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), lesão hepática induzida por medicamentos ou colangite esclerosante primária de pequenos ductos [12,15].

RECOMENDAÇÕES

A CBP é diagnosticada quando pelo menos dois dos três critérios a seguir estão presentes:

- 1. Apresentação bioquímica de colestase crônica: elevação persistente dos níveis de FA, com ou sem elevação da GGT;**
- 2. AMA com título $\geq 1:40$ (presente em 90–95% dos pacientes). Em pacientes com AMA negativo, recomenda-se a pesquisa de autoanticorpos específicos para a CBP, particularmente anti-gp210 e anti-sp100, uma vez que apresentam alta especificidade e fornecem evidências diagnósticas de apoio;**
- 3. Histologia hepática compatível: colangite destrutiva crônica não supurativa, inflamação portal linfocítica e lesões ductais acentuadas, tipicamente observadas na fase inicial da doença, com graus variáveis de ductopenia e fibrose.**
- 4. A biópsia hepática não é rotineiramente necessária para o diagnóstico da CBP e deve ser reservada para casos em que os resultados sorológicos sejam negativos ou atípicos, os exames bioquímicos hepáticos sejam inconclusivos ou na suspeita de sobreposição com outras doenças hepáticas (especialmente a HAI).**

3.4. EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem desempenham um papel importante na avaliação de casos suspeitos de CBP, não para estabelecer o diagnóstico, mas para excluir causas alternativas de colestase. Em geral, são normais, especialmente nos estágios iniciais da doença. A ultrassonografia abdominal é a modalidade de primeira linha e deve ser realizada em todos os pacientes para excluir obstrução biliar mecânica, lesões hepáticas focais e anormalidades da vesícula biliar. No entanto, a ultrassonografia depende do operador, e anomalias biliares sutis podem passar despercebidas. No contexto de uma ultrassonografia abdominal normal, a colestase intra-hepática torna-se a hipótese mais provável. É necessária atenção especial à exclusão da colangite esclerosante primária (CEP) e de suas doenças mimetizadoras, por meio da colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), em pacientes soronegativos ou com doença inflamatória intestinal [12,15].

A medição não invasiva da rigidez hepática (RH) por elastografia transitória controlada por vibração (VCTE) surgiu como uma alternativa valiosa à biópsia hepática para avaliar a fibrose e o prognóstico na CBP e deve ser realizada no momento do diagnóstico e durante o acompanhamento [28]. Os aumentos longitudinais na RH parecem prever resultados clínicos com maior precisão do que uma única medição basal, sugerindo que a avaliação periódica da RH pode servir como marcador de progressão da doença [28]. É importante destacar que o valor de RH mais recente mostrou-se o

indicador mais forte de eventos hepáticos iniciais em pacientes com CBP, independentemente da resposta bioquímica prévia ou da evolução da RH [29].

RECOMENDAÇÕES

1. **Recomenda-se a ultrassonografia abdominal como exame de imagem não invasivo inicial em pacientes com colestase, a fim de diferenciar a colestase intra-hepática da extra-hepática.**
2. **Recomenda-se a realização de CPRM em pacientes com colestase de causa desconhecida, especialmente quando os achados iniciais da ultrassonografia são inconclusivos ou há suspeita de doença do trato biliar (especialmente em pacientes soronegativos ou com doença inflamatória intestinal).**
3. **A RH avaliada por VCTE deve ser incorporada à avaliação de risco de pacientes com CBP, pois prediz desfechos clínicos independentemente dos parâmetros bioquímicos. Medições seriadas podem oferecer maior valor prognóstico do que uma aferição isolada da RH ou da resposta bioquímica. A RH mais recente parece ser o indicador mais forte de eventos iniciais relacionados ao fígado em pacientes com CBP.**

4. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DA CBP NO DIAGNÓSTICO E NO ACOMPANHAMENTO

A estratificação de risco na CBP (Tabela 1) deve começar no momento do diagnóstico e ser reavaliada ao longo do acompanhamento, a fim de identificar pacientes com risco aumentado de complicações hepáticas, de TH ou de morte. As evidências atuais apoiam uma abordagem multidimensional que integre fatores demográficos, atividade bioquímica, estágio da fibrose, perfil de autoanticorpos e resposta dinâmica ao AUDC. O sexo masculino, idade mais jovem no momento do diagnóstico, fibrose avançada, marcadores colestatícos elevados e determinados perfis de autoanticorpos estão consistentemente associados a pior evolução [30].

A idade é um fator prognóstico basal relevante. Em grandes coortes internacionais, os pacientes mais jovens, especialmente aqueles diagnosticados antes dos 45 anos, apresentam menor probabilidade de alcançar uma resposta bioquímica adequada ao AUDC e maior risco de TH ou de morte, enquanto os resultados melhoram progressivamente à medida que a idade no momento do diagnóstico aumenta. Além disso, o sexo masculino foi associado a um estágio mais avançado da doença no momento da apresentação e a desfechos a longo prazo menos favoráveis [31].

O perfil dos autoanticorpos pode refinar ainda mais o prognóstico. A positividade para anti-gp210 tem sido associada a um prognóstico mais agressivo da doença e a uma progressão mais rápida para insuficiência hepática, enquanto os anticorpos anticestrômeros têm sido associados a um fenótipo de hipertensão portal. Dados recentes sugerem que a coexistência de anticorpos anti-gp210 e anticestrômeros esteve independentemente associada a menor sobrevida sem transplante, em

comparação com a positividade isolada para anticorpos anti-gp210. Pacientes com positividade combinada de anticorpos apresentaram um risco de morte relacionada ao fígado ou ao transplante 1,6 e 3,3 vezes maior em 5 anos nos grupos de médio e alto risco, definidos pela pontuação GLOBE, respectivamente [32].

O estágio da fibrose é outro fator determinante e importante para o prognóstico. Pacientes com fibrose avançada ou cirrose apresentam menor sobrevida sem transplante, mesmo quando se alcança resposta bioquímica. A RH não invasiva por VCTE está associada, de forma independente, a resultados adversos, com valores-limite em torno de 10 kPa que ajudam a identificar grupos de baixo e alto risco [29,33]. É importante ressaltar que a progressão longitudinal da RH também tem valor prognóstico; um aumento anual superior a 2,1 kPa tem sido associado a um risco significativamente maior de eventos graves relacionados ao fígado. A avaliação longitudinal da RH, portanto, melhora a estratificação de risco e apoia uma estratégia de tratamento orientado por metas que integra a resposta bioquímica e a progressão da fibrose no manejo individualizado do paciente [33].

TABELA 1. ESTRUTURA PRÁTICA PARA A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NA CBP.

Domínio	Baixo risco	Risco intermediário a alto
Características clínicas	Idade mais avançada no momento do diagnóstico	Idade mais jovem no momento do diagnóstico (45 anos)
	Ausência de fibrose avançada	Presença de fibrose avançada
	Pontuação GLOBE <0,3	Pontuação GLOBE > 0,3
	Resposta bioquímica adequada ao AUDC	Resposta bioquímica incompleta ao AUDC
	Sem sobreposição de doença hepática	Sobreposição com HAI e MASLD
Perfil bioquímico/sorológico	Níveis basais mais baixos de FA, bilirrubina e GGT; anti-gp210 negativo; anti-centrômero negativo	Níveis basais elevados de FA, bilirrubina e GGT; positivo para anticorpos anti-gp210; positivo para anticorpos anti-centrômero
Medida da rigidez hepática	< 10 kPa	>10 kPa

AUDC – ácido ursodeoxicólico; HAI – hepatite autoimune; MASLD – doença hepática esteatótica metabólica; FA – fosfatase alcalina; GGT – gama-glutamilttransferase

As características histológicas, quando disponíveis, também contribuem para a avaliação do prognóstico. A fibrose avançada, a perda dos ductos biliares e a hepatite estão associadas a uma resposta terapêutica mais fraca e a piores desfechos clínicos. Pacientes diagnosticados e tratados em estágios histológicos mais precoces geralmente apresentam progressão mais lenta da doença e melhores resultados a longo prazo, o que reforça a importância do diagnóstico precoce e do início do tratamento [4,8,27].

Os marcadores bioquímicos continuam fundamentais para a avaliação de risco. Entre os pacientes em tratamento com AUDC, os níveis de FA e de bilirrubina medidos durante o acompanhamento estão fortemente associados à sobrevida sem necessidade de transplante. Em um grande estudo internacional, um nível de FA ≤ 2 x o LSN após o tratamento foi associado a uma sobrevida em 10 anos substancialmente melhor do que valores mais elevados, com aproximadamente 84% de sobrevida em 10 anos, em comparação com 62% entre os pacientes com níveis mais elevados de FA [34]. Recentemente, dados do Grupo de Estudo Global sobre CBP demonstraram que a normalização da FA e da bilirrubina dentro de limites normais — especialmente quando a bilirrubina era $\leq 0,6$ x o LSN — estava associada a menor risco de TH ou de morte, reforçando a abordagem de tratamento por metas [35]. Curiosamente, em outro estudo, a normalização da FA entre pacientes já considerados respondedores adequados ao AUDC estava associada a um ganho adicional de 7,6 meses na sobrevida global livre de complicações. Observou-se um benefício absoluto maior no subgrupo de pacientes com idade ≤ 62 anos e RH ≥ 10 kPa, com ganho absoluto de sobrevida livre de complicações de aproximadamente 4,4 anos, quando ambos os fatores estavam presentes [36]. Por outro lado, níveis persistentemente elevados de FA no início do estudo, especialmente >3 vezes o LSN, identificam pacientes com menor probabilidade de alcançar uma resposta bioquímica adequada ao AUDC e, portanto, devem ser considerados de maior risco hepático para desfechos adversos.

A avaliação dinâmica da resposta ao tratamento é particularmente importante. Aproximadamente 20–40% dos pacientes apresentam uma resposta bioquímica insuficiente após 1 ano de tratamento com AUDC, associada a pior sobrevida livre de transplante hepático e a taxas mais elevadas de carcinoma hepatocelular (CHC). Marcadores no início do tratamento podem ajudar a identificar mais cedo pacientes de alto risco. Em uma grande coorte de 1.362 pacientes, FA $> 1,9$ x LSN aos 6 meses previu resposta insuficiente ao fim de 1 ano com aproximadamente 89% de precisão, identificando cerca de dois terços dos futuros não-respondedores de acordo com os critérios POISE [37].

Os pacientes podem alternar entre diferentes estados de resposta bioquímica, e aqueles que perdem a resposta bioquímica ao AUDC durante o acompanhamento apresentam risco elevado de TH ou de morte. Modelos contínuos, como os escores GLOBE e UK-CBP (Tabela 2), oferecem uma avaliação prognóstica mais precisa do que os critérios dicotômicos de resposta isolada e devem ser utilizados sempre que disponíveis.

De modo geral, a estratificação de risco na CBP não deve basear-se em um único parâmetro. Em vez disso, deve-se combinar fatores de risco basais com uma avaliação dinâmica da resposta bioquímica e da progressão da fibrose, a fim de permitir a identificação precoce de pacientes que possam se beneficiar de um acompanhamento mais rigoroso e da intensificação oportuna do tratamento para alcançar a normalização da FA e da bilirrubina.

TABELA 2. ESCORES PROGNOSTICOS DINÂMICOS PARA CBP.

Recursos	Pontuação GLOBE	Pontuação UK-CBP
Objetivo principal	Prevê a sobrevida livre de transplante a longo prazo em pacientes com CBP tratados com AUDC	Prevê o risco de TH, morte ou complicações graves hepáticas em pacientes tratados com AUDC
Origem da população	Desenvolvido e validado em grandes coortes internacionais de pacientes com CBP em tratamento com AUDC durante 1 ano	Desenvolvido e validado em uma grande coorte britânica de pacientes com CBP em tratamento com AUDC por 1 ano
Variáveis incluídas	Idade no início do tratamento com AUDC, bilirrubina, albumina, FA e contagem de plaquetas aos 12 meses	Níveis basais de albumina e contagem de plaquetas, além de bilirrubina, transaminases (ALT ou AST) e FA aos 12 meses
Resultados	Escala contínua para estimar a sobrevida livre de transplante em comparação com a população geral pareada	Escala contínua para estimar o risco futuro de eventos hepáticos em 5, 10 e 15 anos

AUDC – ácido ursodeoxicólico; CBP – colangite biliar primária; FA – fosfatase alcalina; AST - aspartato-aminotransferase; ALT - alanina aminotransferase; TH – transplante hepático.

RECOMENDAÇÕES

1. A estratificação de risco deve ser iniciada no momento do diagnóstico e reavaliada ao longo do acompanhamento. A identificação de fatores de alto risco deve ser rigorosamente acompanhada e otimizada precocemente.
2. A medida da RH deve ser incorporada tanto à avaliação de risco inicial quanto à avaliação longitudinal na CBP. Valores de RH compatíveis com fibrose avançada, bem como o aumento da rigidez ao longo do tempo, identificam pacientes com maior risco de desfechos hepáticos adversos e podem justificar a intensificação precoce do tratamento.
3. Os pacientes classificados como de alto risco devem ser considerados para intensificação precoce do tratamento, especialmente quando houver atividade bioquímica persistente e/ou evidências de fibrose progressiva.
4. A pontuação GLOBE e a pontuação UK-CBP podem ser utilizadas como indicadores prognósticos, embora as decisões terapêuticas devam ser individualizadas com base em outros fatores de risco concomitantes.

5. TRATAMENTO

5.1. TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

No início da década de 90, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e multicêntricos demonstraram uma resposta bioquímica favorável ao AUDC, com reduções significativas dos níveis de FA, bilirrubina, transaminases, imunoglobulina M e colesterol [38]. Entre os 3.902 pacientes do grupo de estudo Global CBP Group, acompanhados por 7,8 anos, o AUDC foi associado, de forma independente, a um risco reduzido de TH ou de morte (HR 0,46; IC 95% 0,40–0,52; $p < 0,001$) em comparação com a ausência

de tratamento [39]. O benefício do AUDC foi observado independentemente do estágio da doença. Observou-se uma clara relação dose-resposta, com o maior benefício clínico observado entre os pacientes tratados adequadamente com doses ≥ 13 mg/kg/dia. Nas últimas décadas, o número de transplantes de fígado para CBP diminuiu substancialmente. Análises baseadas em registros dos Estados Unidos e da Europa demonstraram uma redução de aproximadamente 50% nas listas de transplante entre 1995 e 2014. Essa tendência provavelmente reflete o diagnóstico precoce e o uso generalizado do AUDC, corroborando o impacto benéfico dessa terapia na redução da progressão da doença e na melhoria dos desfechos a longo prazo. Na Europa, dados do Registro Europeu de Transplante hepático mostraram um declínio na proporção de transplantes realizados para CBP, de 20,3% em 1986 para 3,7% em 2015. Da mesma forma, nos Estados Unidos, observou-se uma redução média anual de 5,4 transplantes de fígado para CBP entre 1995 e 2006 [30].

Recomenda-se o uso do AUDC como terapia de primeira linha para todos os pacientes com CBP e evidência clínica, laboratorial ou histológica de colestase, independentemente do estágio da doença, na dose de 13–15 mg/kg/dia, administrada em dose única ou fracionada. O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico e mantido por toda a vida, a menos que ocorra intolerância [16–18,20]. Em grandes estudos de coorte, pacientes com CBP em estágio inicial tratados com AUDC apresentaram sobrevida comparável à da população em geral, o que corrobora o tratamento precoce, proporcionando maior benefício clínico ao retardar a progressão da doença e ao melhorar a sobrevida a longo prazo, sem necessidade de transplante [40,41].

O AUDC é geralmente bem tolerado e apresenta um excelente perfil de segurança a longo prazo. Os efeitos colaterais frequentemente relatados incluem sintomas gastrointestinais leves, como diarreia, desconforto abdominal e náuseas. Também foi descrito ganho de peso moderado em alguns pacientes, que ocorre no primeiro ano de tratamento. Com menor frequência, foram relatados enfraquecimento capilar e agravamento do prurido, embora esses eventos sejam geralmente leves e raramente exijam a interrupção do tratamento. De modo geral, a intolerância ao AUDC é incomum, ocorrendo em aproximadamente 2–5% dos pacientes, e a interrupção do tratamento devido a eventos adversos é rara [15,16,20,40,41].

O tratamento melhora os parâmetros bioquímicos, retarda a progressão histológica e melhora significativamente a sobrevida livre de transplante. No entanto, o AUDC tem efeito limitado ou nulo sobre sintomas como fadiga e prurido, que podem prejudicar significativamente a qualidade de vida e, muitas vezes, exigem tratamento sintomático específico ou terapias de segunda linha voltadas para a melhora dos sintomas [15,16,20,40].

RECOMENDAÇÕES

- 1. Recomenda-se o AUDC na dose de 13–15 mg/kg/dia como terapia de primeira linha para todos os pacientes com CBP, independentemente do estágio da doença, a menos que haja contraindicação. Doses superiores a 13–15 mg/kg/dia não parecem oferecer benefício adicional na resposta ao tratamento e, portanto, não são recomendadas.**

2. **O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico da doença. O AUDC melhora os marcadores bioquímicos e a sobrevida livre de transplante, além de reduzir a progressão da doença.**
3. **O AUDC deve ser administrado como terapia contínua e vitalícia, com ajuste da dose com base no peso corporal e avaliação regular da adesão ao tratamento.**

5.2. TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA

Pacientes com CBP que apresentem resposta bioquímica inadequada ao AUDC após 6 a 12 meses de tratamento, ou que não tolerem o AUDC, devem ser considerados para tratamento de segunda linha [42]. Embora não exista um limite único e universalmente aceito para a FA ou a bilirrubina que determine a intensificação do tratamento, um nível de FA > 1,5 vezes o LSN tem sido consistentemente associado a pior sobrevida livre de transplante e é comumente utilizado para identificar pacientes que possam se beneficiar da intensificação do tratamento [34]. Recentemente, evidências têm sugerido que valores mais baixos de FA durante o tratamento e respostas bioquímicas mais rigorosas podem conferir um benefício prognóstico adicional. Essas metas terapêuticas podem ser especialmente relevantes em pacientes com doença de alto risco, incluindo aqueles com fibrose avançada (por exemplo, RH > 10 kPa) e os mais jovens [36].

A avaliação da resposta ao tratamento com AUDC aos 6 meses pode prever a probabilidade de alcançar uma resposta bioquímica adequada aos 12 meses. Em pacientes de alto risco, uma avaliação mais precoce pode permitir a identificação oportuna de pacientes com baixas chances de responder adequadamente à monoterapia com AUDC e apoiar o início mais precoce da terapia de segunda linha, particularmente em pacientes de alto risco. Mais recentemente, a atualização do *Guideline* da Sociedade Europeia de Hepatologia – EASL (*in press*) recomenda que a avaliação de resposta ao AUDC seja realizada mais precocemente, no 6º mês de tratamento até no máximo o 12º mês. Classifica como ideal a resposta bioquímica completa (normalização da FA e das bilirrubinas) ou como aceitável a resposta bioquímica adequada (FA < 1,5 x LSN ou < 1,67 x LSN e bilirrubinas normais), como metas terapêuticas [43]. A menos que haja contraindicação ou intolerância, os agentes de segunda linha devem, em geral, ser administrados como terapia adjuvante à AUDC em andamento, em vez de terapia de substituição.

Até o momento, três agentes receberam aprovação regulatória condicional para o tratamento de segunda linha da CBP: o ácido obeticólico (OCA), o elafibranor e o seladelpar. O OCA, um agonista do receptor farnesóide X e derivado semissintético do ácido quenodeoxicólico, demonstrou melhorias significativas em marcadores bioquímicos em pacientes com resposta inadequada ao AUDC (estudo POISE) [44], e dados observacionais sugerem benefícios associados a resultados clínicos a longo prazo em comparação com coortes de controle [45,46]. No entanto, o OCA tem sido associado ao agravamento do prurido e a um risco aumentado de descompensação hepática grave em pacientes com doença hepática crônica avançada, particularmente aqueles com cirrose e hipertensão portal [47–49]. Mais recentemente, avaliações regulatórias levaram tanto a *European Medicines Agency* (EMA),

agência regulatória europeia, quanto a *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos, a recomendar a revogação da autorização de comercialização condicional.

O seladelpar e o elafibranor são novos agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR), que recentemente ampliaram o panorama terapêutico da CBP [50,51]. Ambos foram avaliados em ensaios clínicos de fase 3 com desenhos de estudo semelhantes, incluindo um desfecho primário composto definido como FA < 1,67 × LSN, redução ≥ 15% na FA em relação ao valor basal e bilirrubina total normal aos 12 meses.

O seladelpar é um agonista seletivo do PPAR-δ que demonstrou reduções significativas nos níveis de FA e em outros marcadores colestatícos em pacientes com resposta inadequada ao AUDC. Em estudos clínicos randomizados e controlados (ENHANCE e RESPONSE), o seladelpar na dose de 10 mg, administrado uma vez ao dia, aumentou significativamente a proporção de pacientes que alcançaram resposta bioquímica e normalização da FA em comparação com placebo, ao mesmo tempo em que proporcionou melhorias clinicamente significativas para o prurido [50,52].

O elafibranor é um agonista duplo dos receptores PPAR-α/δ e demonstrou eficácia como terapia adjuvante à AUDC em pacientes com resposta bioquímica incompleta. No ensaio clínico de fase 3 (ELATIVE), o elafibranor 80 mg, administrado uma vez ao dia, melhorou significativamente os parâmetros bioquímicos colestatícos, aumentando a probabilidade de alcançar a resposta bioquímica composta e reduzindo o prurido, em comparação com placebo [51]. Este é o primeiro tratamento aprovado como terapia de segunda linha no Brasil.

Embora esses estudos não tenham sido concebidos como comparações diretas, a magnitude da resposta bioquímica observada para ambos os agentes parece, em linhas gerais, semelhante [52,53]. Ambos demonstraram perfis de segurança favoráveis, com baixas taxas de interrupção do tratamento e sem sinais evidentes de hepatotoxicidade nos ensaios clínicos.

Fibratos, incluindo o bezafibrato [54], fenofibrato [55], e ciprofibrato [56], são agonistas do PPAR amplamente utilizados como opção off-label para o tratamento de segunda linha em pacientes com CBP que apresentam resposta bioquímica incompleta ao AUDC. No estudo BEZURSO, placebo-controlado, a taxa de resposta bioquímica completa foi significativamente maior com AUDC + bezafibrato 400 mg uma vez ao dia do que com placebo após 24 meses [54]. Os dados de vida real sobre os fibratos também são promissores, demonstrando reduções significativas nos níveis de FA e de bilirrubina, além de indicarem uma diminuição significativa na mortalidade geral ou na necessidade de TH, em comparação com o uso isolado de AUDC [57]. Além de seus efeitos bioquímicos, os fibratos também têm sido associados à melhora do prurido colestatíco. No estudo randomizado FITCH, o bezafibrato reduziu significativamente a gravidade do prurido em comparação com o placebo durante um curto período de avaliação de 21 dias [58]. Têm sido relatadas preocupações quanto ao perfil de segurança dos fibratos em pacientes com CBP. Os efeitos adversos relatados incluem elevações das aminotransferases e da creatinina sérica, bem como um possível aumento do risco de rabdomiólise [59].

Por fim, também surgiram evidências de mundo real sobre o uso combinado do AUDC, ácido obeticólico e fibratos em pacientes com CBP de difícil tratamento. Esses dados observacionais sugerem que a combinação de agentes com mecanismos de ação complementares pode levar a reduções adicionais nos níveis de FA e de bilirrubina em comparação com a terapia dupla isolada [60,61]. Essas estratégias combinadas podem representar uma opção para determinados pacientes com atividade bioquímica persistente, apesar do aumento sequencial da intensidade do tratamento, embora as evidências ainda sejam limitadas e exijam acompanhamento cuidadoso quanto à segurança.

RECOMENDAÇÕES

1. A resposta bioquímica deve ser avaliada no 6º mês de tratamento por meio da FA e da bilirrubina, a fim de identificar pacientes com resposta inadequada. Deve-se considerar uma meta de tratamento mais rigorosa, visando à normalização da FA e da bilirrubina a $0,6 \times \text{LSN}$, especialmente em pacientes com maior risco de progressão da doença.
2. Pacientes com resposta bioquímica insuficiente após 6 a 12 meses de tratamento com AUDC, especialmente se a FA for $> 1,5 \times \text{LSN}$, devem ser considerados candidatos a tratamento complementar de segunda linha. O objetivo é alcançar o nível mais baixo possível de FA (normalização ou FA $< 1,5 \times \text{LSN}$ ou $< 1,67 \times \text{LSN}$, com bilirrubinas normais).
3. O elafibranor (80 mg/ dia) ou o seladelpar (10 mg/dia), em combinação com o AUDC (13–15 mg/kg/dia), podem ser utilizados como terapia de segunda linha em pacientes com CBP compensada que apresentem resposta bioquímica insuficiente.
4. O elafibranor (80 mg/dia) ou o seladelpar (10 mg/dia) pode ser utilizado como monoterapia em pacientes com CBP compensada e intolerância ao AUDC.
5. Os fibratos, incluindo o bezafibrato (200–400 mg/dia – opção preferencial), fenofibrato (160–200 mg/dia) ou ciprofibrato (100 mg/dia), em combinação com AUDC (13–15 mg/kg/dia), podem ser utilizados como opções de segunda linha *off-label* para pacientes que apresentam resposta bioquímica insuficiente à AUDC, particularmente em contextos em que o acesso a terapias aprovadas é limitado. Recomenda-se o monitoramento periódico dos exames bioquímicos hepáticos, da creatinina sérica e da creatina fosfoquinase após o início do tratamento.
6. O seladelpar, o bezafibrato ou o elafibranor pode ser a escolha preferencial em pacientes com resposta bioquímica incompleta ou intolerância ao AUDC que também apresentem prurido clinicamente significativo, devido aos seus potenciais benefícios no alívio do sintoma.
7. Todas as opções terapêuticas de segunda linha atualmente disponíveis devem ser evitadas em pacientes com cirrose descompensada, para os quais é indicada avaliação imediata para TH. Em pacientes com cirrose compensada, o tratamento com elafibranor, seladelpar ou fibratos pode ser considerado, desde que a função sintética hepática esteja preservada e não haja evidência clínica, bioquímica ou de exames de imagem de descompensação ou de hipertensão portal clinicamente significativa.

8. A terapia imunossupressora (por exemplo, azatioprina, micofenolato, tacrolimus, ciclosporina, budesonida ou prednisona), em conjunto com o AUDC, deve ser reservada exclusivamente para pacientes com CBP que apresentem características bem definidas da síndrome de sobreposição com HAI.
9. A mudança para uma terapia alternativa de segunda linha pode ser considerada em pacientes com resposta bioquímica inadequada, sintomas clinicamente relevantes persistentes ou efeitos adversos inaceitáveis ao agente de segunda linha atual. Como as evidências sobre estratégias de tratamento sequencial ainda são limitadas, a decisão de mudança deve ser individualizada de acordo com a resposta ao tratamento, a tolerância, o perfil dos sintomas e o estágio da doença hepática.

6. CIRROSE E HEPATOCARCINOMA ASSOCIADOS À CBP

O CHC é uma complicação pouco comum, mas clinicamente relevante da CBP, que ocorre predominantemente em pacientes com fibrose avançada ou cirrose. A incidência de CHC na CBP é menor do que nas hepatites virais ou na doença hepática metabólica, mas continua sendo significativa, particularmente entre pacientes do sexo masculino, idosos e aqueles com resposta bioquímica inadequada ao AUDC. As taxas de incidência anual relatadas de CHC em pacientes com CBP e cirrose variam de aproximadamente 1% a 3% ao ano, excedendo o limiar aceito para vigilância [8].

Em uma grande coorte multicêntrica do Grupo Brasileiro de Estudos sobre Colestase, que incluiu 752 pacientes com CBP, o CHC foi identificado em aproximadamente 2,7% da coorte após um acompanhamento médio de 7,9 anos. O intervalo médio entre o diagnóstico de CBP e o desenvolvimento do CHC foi de 9,6 anos. Noventa e cinco por cento dos pacientes apresentavam cirrose no início do estudo, sendo 72% no estágio BCLC A. Na análise multivariada, cirrose (OR 42,4), obesidade (OR 8,4) e terapia prévia com azatioprina (OR 7,8) foram fatores de risco independentes para CHC. Os pacientes que desenvolveram CHC apresentaram taxas significativamente mais elevadas de TH, de mortalidade geral e de mortalidade hepática em comparação com os pacientes sem câncer [62]. Esses resultados reforçam a importância da vigilância direcionada, especialmente em pacientes com cirrose e de alto risco.

Atualmente, recomenda-se a vigilância do CHC em pacientes com CBP e cirrose por meio de ultrassom a cada 6 meses, com ou sem alfa-fetoproteína sérica (AFP). Ao contrário da CEP, a CBP não aumenta significativamente o risco de colangiocarcinoma (CCA) e não há recomendação de rastreamento do CCA em casos típicos de CBP [17].

RECOMENDAÇÕES

1. **Recomenda-se a vigilância do CHC por meio de ultrassonografia abdominal, com ou sem medição da AFP, a cada 6 meses, para pacientes com cirrose secundária à CBP.**

7. TRANSPLANTE HEPÁTICO NA CBP

O TH proporciona um benefício substancial em termos de sobrevida para pacientes com cirrose por CBP descompensada, com taxas de sobrevida em 10 anos entre 69% e 87% [30]. O TH também pode ser considerado para um paciente com prurido intratável. No entanto, a CBP recorrente é uma complicação de longo prazo, reconhecida após o transplante, e pode afetar negativamente a sobrevida do enxerto e do paciente. Uma meta-análise recente estimou a incidência combinada de CBP recorrente em 28,5 por 1.000 pessoas-ano (IC 95%, 23,3–35,0) e a prevalência combinada em 15% (IC 95%, 12%–19%) [63]. O diagnóstico de CBP recorrente requer a exclusão de outras causas de colestase pós-transplante e pode ser corroborado por achados histológicos compatíveis. Recomenda-se o uso preventivo de AUDC após o transplante, como terapia profilática, para reduzir o risco de recorrência da CBP [64,65].

RECOMENDAÇÕES

1. **Pacientes com cirrose hepática descompensada por CBP devem ser avaliados para TH.**
2. **O TH pode ser considerado para pacientes com prurido colestático intratável, sendo altamente eficaz na resolução do sintoma.**
3. **Em pacientes submetidos a TH por CBP, recomenda-se o uso preventivo de-AUDC, a menos que haja contraindicação ou intolerância, uma vez que está associado a menor risco de recorrência da doença.**
4. **Atualmente, não é possível formular nenhuma recomendação específica sobre o uso rotineiro de terapias de segunda linha para a CBP recorrente após o TH, dada a evidência limitada e ainda em fase inicial nesse contexto.**

REFERÊNCIAS

- [1] Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:93–110. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0226-7>.
- [2] Buchanan-Pearl K-A, Dasani D, Levy C. Primary Biliary Cholangitis: Novel and Emerging Therapies. *Gastroenterology & Hepatology* 2025;21:688–98.
- [3] Roberts SB, Choi WJ, Worobetz L, Vincent C, Flemming JA, Cheung A, et al. Loss of biochemical response at any time worsens outcomes in UDCA-treated patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Reports* 2024;6:101168. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101168>.
- [4] Cançado GGL, Lleo A, Levy C, Trauner M, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis and the narrowing gap towards optimal disease control. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2025;10:855–70. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(25\)00025-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(25)00025-1).
- [5] Levy C, Bowlus CL. Primary biliary cholangitis: Personalizing second-line therapies. *Hepatology* 2025;82.
- [6] Shaker M, Mansour N, John BV. Primary Biliary Cholangitis in Males: Pathogenesis, Clinical Presentation, and Prognosis. *Clinics in Liver Disease* 2022;26:643–55. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.06.008>.
- [7] Lleo A, Jepsen P, Morenghi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep* 2016;6:25906. <https://doi.org/10.1038/srep25906>.

- [8] Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatology Communications* 2023;7.
- [9] Tan JJ-R, Chung AH-L, Loo JH, Quek JWE, Sharma S, Singh CL, et al. Global Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2026;24:621–32. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.03.025>.
- [10] Couto CA, Villamil A, Terrabuio DRB, Tejada S, Castro-Narro G, Ridruejo E. Autoimmune liver diseases in Latin America: Current landscape and challenges. *Hepatol Commun* 2025;10:e0830. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000830>.
- [11] Cançado GGL, Braga MH, Ferraz MLG, Villela-Nogueira CA, Terrabuio DRB, Cançado ELR, et al. Clinical features and treatment outcomes of primary biliary cholangitis in a highly admixed population. *Annals of Hepatology* 2022;27:100546. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100546>.
- [12] Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. *WwwTheLancetCom* 2024;404:1053–66. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01303-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01303-5).
- [13] Invernizzi P, Selmi C, Gershwin ME. Update on primary biliary cirrhosis. *Digestive and Liver Disease* 2010;42:401–8. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.02.014>.
- [14] Stein K, Hofmann WP, Franke A, Petroff D, Müller T, Bantel H, et al. Clinical characteristics of newly diagnosed patients with primary biliary cholangitis (PBC) indicate the need for better awareness on timely diagnosis and adequate UDCA therapy. *Z Gastroenterol* 2025;63:1260–7. <https://doi.org/10.1055/a-2721-1160>.
- [15] Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017;67:145–72. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
- [16] Díaz-González Á, Molera C, Gómez-Domínguez E, Muñoz-Bartolo G, Ampuero J, Fernández-Rodríguez C, et al. Spanish clinical practice guidelines for the diagnosis and management of cholestatic liver diseases in adult and pediatric population: Joint report from AEEH and SEGHP. *Gastroenterología y Hepatología* 2025;50:2629. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2025.502629>.
- [17] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017;67:145–72.
- [18] Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018;67:1568–94. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315259>.
- [19] Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary Biliary Cirrhosis: Overlaps with Other Autoimmune Disorders. *Semin Liver Dis* 2014;34:352–60. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383734>.
- [20] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:394–419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>.
- [21] Terziroli Beretta-Piccoli B, Stirnimann G, Mertens J, Semela D, Zen Y, Mazzucchelli L, et al. Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: A neglected clinical entity challenging current guidelines. *Journal of Autoimmunity* 2021;116:102578. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102578>.
- [22] Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouillères O, Poupon R, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;65. <https://doi.org/10.1002/hep.28859>.
- [23] Li S, Zhang K, Liu H, Chen M, Wang J, Yang Y, et al. Clinical significance of anti-mitochondrial antibodies and PBC-specific anti-nuclear antibodies in evaluating atypical primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase levels. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2025;63:2501–12. <https://doi.org/10.1515/cclm-2025-0357>.
- [24] Takano K, Saeki C, Oikawa T, Hidaka A, Mizuno Y, Ishida J, et al. IgM response is a prognostic biomarker of primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and bezafibrate. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2020;35:663–72. <https://doi.org/10.1111/jgh.14900>.
- [25] Mimura S, Morishita A, Oura K, Yano R, Nakahara M, Tadokoro T, et al. Autoantibodies in Primary Biliary Cholangitis: From Classical Markers to Emerging Targets. *J Clin Med* 2025;14:8503. <https://doi.org/10.3390/jcm14238503>.
- [26] Norman GL, Yang C-Y, Ostendorff HP, Shums Z, Lim MJ, Wang J, et al. Anti-Kelch-like 12 and Anti-Hexokinase 1: Novel Autoantibodies in Primary Biliary Cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:642–51. <https://doi.org/10.1111/liv.12690>.

- [27] Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathology International* 2010;60:167–74. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x>.
- [28] Lam L, Soret P-A, Lemoine S, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, et al. Dynamics of Liver Stiffness Measurement and Clinical Course of Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2024;22:2432-2441.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.06.035>.
- [29] Wong YJ, Lam L, Soret P-A, Lemoine S, Hansen B, Hirschfield G, et al. Prognostic value of liver stiffness measurement vs. biochemical response in primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2026;84:275–83.
- [30] Cançado GGL, Deeb M, Gulamhusein AF. Liver transplantation for cholestatic liver diseases: Timing and disease recurrence. *Hepatology* 2025;82:1016–35. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001268>.
- [31] Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and Age Are Determinants of the Clinical Phenotype of Primary Biliary Cirrhosis and Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2013;144:560-569.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.005>.
- [32] Ding D, Jia G, Cui L, Liu Y, Wang X, Sun R, et al. The prognostic value of anti-gp210 and anti-centromere antibodies in patients with primary biliary cholangitis: Enhancing the prognostic utility on the GLOBE scoring system. *Digestive and Liver Disease* 2025;57:861–8. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.12.024>.
- [33] Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, Chau F, Hirschfield G, Gulamhusein A, et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2022;77:1545–53. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.017>.
- [34] Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology* 2014;147:1338-1349.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.029>.
- [35] Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, van Buuren HR, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2020;115.
- [36] Corpechot C, Lemoine S, Soret P-A, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, et al. Adequate versus deep response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: To what extent and under what conditions is normal alkaline phosphatase level associated with complication-free survival gain? *Hepatology* 2024;79.
- [37] Murillo Perez CF, Ioannou S, Hassanally I, Trivedi PJ, Corpechot C, van der Meer AJ, et al. Optimizing therapy in primary biliary cholangitis: Alkaline phosphatase at six months identifies one-year non-responders and predicts survival. *Liver International* 2023;43:1497–506. <https://doi.org/10.1111/liv.15592>.
- [38] Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R, null null. A Multicenter, Controlled Trial of Ursodiol for the Treatment of Primary Biliary Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 1991;324:1548–54. <https://doi.org/10.1056/NEJM199105303242204>.
- [39] Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, Corpechot C, Invernizzi P, Janssen HLA, et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2018;113.
- [40] Kuiper EMM, Hansen BE, Vries RA de, Ouden–Muller JW den, Ditzhuijsen TJM van, Haagsma EB, et al. Improved Prognosis of Patients With Primary Biliary Cirrhosis That Have a Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281–7.
- [41] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871–7. <https://doi.org/10.1002/hep.22428>.
- [42] Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Mayo MJ, Pratt DS, Vuppalanchi R, et al. Application of the Latest Advances in Evidence-Based Medicine in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2023;118:232–42. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002070>.
- [43] EASL Congress 2026 - OFFICIAL WEBSITE - EASL Congress 2026 – Join the Inspiring Event in Barcelona and Online 2025. <https://www.easlcongress.eu/> (accessed July 6, 2026).

- [44] Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine* 2016;375:631–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509840>.
- [45] Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, Kareithi D, Adekunle F, Mayne T, et al. Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. *Gastroenterology* 2022;163:1630-1642.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.054>.
- [46] Brookhart MA, Mayne TJ, Coombs C, Breskin A, Ness E, Bessonova L, et al. Hepatic real-world outcomes with obeticholic acid in primary biliary cholangitis (HEROES): A trial emulation study design. *Hepatology* 2025;81:1647–59. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001174>.
- [47] Abreu ES, Reginato PH, Pitanga JFJ, Borges PN, Soret P-A, Corpechot C, et al. Obeticholic Acid vs Fibrates as Second-Line Therapy for Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 2025;70:2843–51. <https://doi.org/10.1007/s10620-025-09044-5>.
- [48] Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, Malecha ES, Bessonova L, Li J, et al. COBALT: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. *Am J Gastroenterol* 2025;120:390–400. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003029>.
- [49] Abbas N, Culver EL, Thorburn D, Halliday N, Crothers H, Dyson JK, et al. UK-Wide Multicenter Evaluation of Second-line Therapies in Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2023;21:1561-1570.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.07.038>.
- [50] Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine* 2024;390:783–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312100>.
- [51] Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine* 2024;390:795–805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306185>.
- [52] Hirschfield GM, Shiffman ML, Gulamhusein A, Kowdley KV, Vierling JM, Levy C, et al. Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study. *Hepatology* 2023;78:397–415. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000395>.
- [53] Martins A, Khakoo NS, Reddy A, Reynolds JM, Corpechot C, Rousseau A, et al. Comparative effectiveness of peroxisome proliferator-activated receptor agonists as second-line therapies for primary biliary cholangitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2026;83.
- [54] Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714519>.
- [55] Liu Y, Guo G, Zheng L, Sun R, Wang X, Deng J, et al. Effectiveness of Fenofibrate in Treatment-Naive Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Randomized Clinical Trial. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2023;118.
- [56] Cançado GGL, Couto CA, Guedes LV, Braga MH, Terrabuio DRB, Cançado ELR, et al. Fibrates for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis Unresponsive to Ursodeoxycholic Acid: An Exploratory Study. *Front Pharmacol* 2022;12:818089. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.818089>.
- [57] Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2021;75:565–71. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.010>.
- [58] de Vries E, Bolier R, Goet J, Parés A, Verbeek J, de Vree M, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2021;160:734-743.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.001>.
- [59] Carrion AF, Lindor KD, Levy C. Safety of fibrates in cholestatic liver diseases. *Liver International* 2021;41:1335–43. <https://doi.org/10.1111/liv.14871>.
- [60] Cançado GGL, Chen B, Cameron M, Houry I, Leung KK, Gulamhusein AF, et al. High biochemical remission rates in patients with primary biliary cholangitis treated with “triple” anticholestatic therapy. *Hepatology Communications* 2025;9. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000798>.
- [61] Soret P-A, Lam L, Carrat F, Smets L, Berg T, Carbone M, et al. Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2021;53:1138–46. <https://doi.org/10.1111/apt.16336>.

- [62] Braga MH, Cançado GGL, Bittencourt PL, Couto CA, Guedes LV, Lima AMC, et al. Risk factors for cancer in patients with primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis overlap syndrome. *Annals of Hepatology* 2023;28:101105. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101105>.
- [63] Passos PRC, Filho VOC, Noronha MM, Rossi YI, Vitor IC, Tomé MR, et al. Recurrent primary biliary cholangitis after liver transplantation: A global meta-analysis of epidemiology and risk factors. *Am J Transplant* 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2025.10.009>.
- [64] Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, Scoazec J-Y, Wendum D, Conti F, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015;63:1449-1458.
- [65] Corpechot C, Chazouillères O, Belnou P, Montano-Loza AJ, Mason A, Ebadi M, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2020;73:559–65. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.043>.

1. INTRODUÇÃO

A colangite esclerosante abrange um grupo de doenças de múltiplas etiologias que convergem para vias patogênicas comuns, resultando em fibrose e alterações estruturais dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, frequentemente acompanhadas de colestase e suas complicações. Quando nenhuma causa subjacente é identificada, a condição é denominada colangite esclerosante primária (CEP), uma doença hepática crônica imunomediada caracterizada por inflamação progressiva, fibrose e destruição dos ductos biliares, podendo levar à cirrose, hipertensão portal e descompensação hepática [1,2].

Uma variante conhecida como CEP de pequenos ductos apresenta parâmetros bioquímicos hepáticos colestáticos típicos e características histológicas da CEP, apesar de achados colangiográficos normais. Além disso, a CEP pode ocorrer em síndromes de sobreposição com outras doenças hepáticas imunomediadas, particularmente a HAI [1]. Em contrapartida, a colangite esclerosante secundária refere-se aos casos em que é possível identificar uma causa subjacente específica, incluindo obstrução biliar crônica, doenças imunomediadas, como a colangite relacionada à IgG4, infecções, isquemia ou lesão tóxica [2].

A CEP está fortemente associada à doença inflamatória intestinal (DII), mais comumente à retocolite ulcerativa. O fenótipo CEP-DII tem sido associado a um risco aumentado de neoplasias malignas colorretais e hepatobiliares e uma maior mortalidade geral [1]. Em pacientes com colite diagnosticada, recomenda-se também a vigilância endoscópica anual para o rastreamento do câncer colorretal, o que destaca um aspecto dessa condição complexa, que exige maior utilização dos serviços de saúde [3]. Além disso, a CEP é uma doença progressiva que frequentemente leva a lesão hepática colestática, cirrose e insuficiência hepática, podendo recidivar em 20% a 30% dos pacientes após o TH. Ela também está associada a um risco significativamente maior de CCA e de câncer colorretal [4].

Apesar de sua importância clínica, atualmente não há terapia eficaz para a CEP, e os avanços na pesquisa clínica têm sido limitados. Vale destacar que um código de diagnóstico específico para a CEP na Classificação Internacional de Doenças (CID)-10 só ficou disponível a partir de 2018, o que reflete os desafios contínuos no reconhecimento da doença e na avaliação epidemiológica [5].

2. EPIDEMIOLOGIA, INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Já foi relatado que a CEP apresenta uma taxa de incidência combinada de 0,60 a 1,00 casos por 100.000 pessoas-ano [1]. Uma recente revisão sistemática de 15 artigos incluiu estudos que apresentaram dados provenientes da América do Norte, da Europa e da Oceania. Os autores constataram uma taxa de incidência combinada mais elevada, de 0,87 eventos por 100.000 pessoas-ano, e uma prevalência de 13,53 eventos por 100.000 pessoas [3]. O estudo acima identificou uma

lacuna importante na literatura: a ausência de estudos populacionais na Ásia, na África e na América Latina, regiões nas quais a incidência de CEP-DII vem aumentando. Além disso, há variações geográficas significativas na epidemiologia do CCA.

As taxas de incidência combinadas de neoplasias malignas hepatobiliares em pacientes com CEP, incluindo o câncer do canal biliar comum, o CHC e o câncer de vesícula biliar, foram de 9,31, 1,73 e 1,06 por 1.000 pessoas-ano, respectivamente, com base em uma meta-análise de 51 estudos envolvendo 26.482 indivíduos [4]. Entre os pacientes com CEP-DII, as taxas de incidência foram de 7,16, 2,19 e 1,52 por 1.000 pessoas-ano, respectivamente. O estudo constatou uma heterogeneidade considerável nas taxas de incidência relatadas de CCA e de CHC na população com CEP, influenciadas pelo tamanho da amostra e pela região geográfica, respectivamente. A meta-análise sugeriu que a incidência de CHC pode estar aumentando entre pacientes com CEP-DII [4].

Uma coorte brasileira investigou a prevalência da DII em pacientes com CEP e avaliou os fatores clínicos e prognósticos associados [6]. A frequência da DII foi semelhante à relatada em outras populações, com distribuição equilibrada entre os gêneros. Na maioria dos pacientes, a DII foi diagnosticada antes da CEP, especialmente entre aqueles sem doença hepática avançada. É importante ressaltar que a presença da DII não se associou a um pior prognóstico na CEP [6].

2.1 IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA

Embora a CEP seja considerada uma doença rara, seu impacto na utilização dos recursos de saúde é considerável, uma vez que nenhuma terapia médica demonstrou ser capaz de retardar a progressão da doença, sendo o principal indicativo para TH em vários países europeus [7]. Um estudo brasileiro revelou que um terço dos pacientes transplantados apresentou recorrência da CEP, e maior intervalo de tempo desde o transplante foi identificado como o único fator preditivo de recorrência [8]. Além disso, a história natural da doença identificou a CEP como um fator de risco crucial para o câncer colorretal em pacientes com DII [2,5]. A CEP também está associada a um risco aumentado de neoplasias malignas hepatopancreatobiliares, particularmente o câncer do canal biliar comum, e de mortalidade prematura, em comparação com pacientes que apresentam apenas DII e com a população em geral [7]. É fundamental que potenciais análises de custo-benefício, utilidade e eficácia sejam apresentadas e fundamentadas em uma compreensão sólida da epidemiologia da CEP, bem como em uma avaliação do impacto da doença sobre a utilização dos recursos de saúde [7].

2.2 FATORES DE RISCO

Vários mecanismos atuam em paralelo na progressão da CEP. Existe uma clara predisposição genética envolvendo variantes do antígeno leucocitário humano (HLA), e muitos outros loci não-HLA têm sido associados à doença [5]. Sabe-se pouco sobre os riscos ambientais da CEP. Alguns estudos demonstraram comprometimento da barreira intestinal na CEP, e um conjunto crescente de evidências sugere disbiose da população microbiana intestinal [9]. Tem-se sugerido que o fluxo anormal de linfócitos intestinais e/ou a translocação de componentes microbianos ou metabólitos induzem a

ativação das células epiteliais biliares e a inflamação peribiliar [5]. No entanto, ainda não foram identificados um antígeno específico nem uma resposta imunológica. Não está claro por que a terapia imunossupressora e a colectomia não alteram o curso da doença, o que sugere que alguns mecanismos estão envolvidos no início da CEP, mas têm pouca influência na progressão da doença [5].

3. DIAGNÓSTICO DA CEP

3.1 SINTOMAS TÍPICOS E ATÍPICOS DA CEP

A CEP costuma ser assintomática nos estágios iniciais. Em estágios mais avançados da doença, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam dor no quadrante superior direito, prurido, fadiga, icterícia, colangite recorrente e complicações relacionadas à hipertensão portal. Sinais clínicos de insuficiência hepática, ascite e sangramento varicoso são raros na apresentação inicial [10]. Uma revisão sistemática recente identificou prurido localizado ou generalizado, fadiga, dor abdominal, diarreia e náuseas/vômitos como os cinco sintomas mais prevalentes [11]. É importante destacar que o prurido está associado a um comprometimento social e físico, bem como a uma deterioração da saúde mental; além disso, os índices de depressão são significativamente mais elevados em pacientes com prurido grave [3].

3.2 MARCADORES BIOQUÍMICOS E TESTES SOROLÓGICOS

Como a CEP costuma ser clinicamente assintomática nos estágios iniciais, o diagnóstico é estabelecido principalmente por meio da análise de parâmetros bioquímicos hepáticos anormais ou de exames de rotina em pacientes com DII. Um perfil colestático, caracterizado por níveis elevados de FA e de GGT, é observado em aproximadamente 75% dos pacientes [5]. Embora sejam sensíveis, esses marcadores requerem exames diagnósticos complementares (Figura 1).

As aminotransferases podem apresentar níveis elevados na CEP, mas não indicam, de forma definitiva, sobreposição com HAI, a menos que sejam a anormalidade predominante ou excedam cinco vezes o LSN. Até o momento, os critérios diagnósticos padronizados para a síndrome de sobreposição CEP-HAI continuam pouco definidos [12,13]. Recomenda-se a medição dos níveis séricos de IgG4, uma vez que até 15% dos pacientes com CEP apresentam elevações, associadas a pior prognóstico. Um nível de IgG4 > 4× LSN é indicativo de doença relacionada à IgG4, enquanto uma relação IgG4/IgG1 de 0,24 pode ajudar a excluir a colangite esclerosante relacionada quando a IgG4 sérica está entre 1,4–2,8 g/L [14].

Ao contrário do que ocorre na CBP e na HAI, os autoanticorpos têm utilidade diagnóstica limitada na CEP. Anticorpos antinucleares, anticorpos antimúsculo liso (AML) e anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) são descritos em uma ampla gama de pacientes (8–94%) [15]. A positividade para ANCA tem sido associada a uma colestase mais acentuada, maior gravidade da estenose biliar e

a subfenótipos específicos de CEP-DII, o que pode indicar um risco aumentado de CCA. No entanto, a positividade intermitente limita ainda mais a sua confiabilidade como ferramenta diagnóstica [16].

3.3 EXAMES DE IMAGENS

A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é a modalidade de imagem de primeira linha para o diagnóstico da CEP, com sensibilidade de 86% e especificidade de 94% [17]. A imagem deve ser obtida em um aparelho de ressonância magnética com intensidade de campo de pelo menos 1,5 tesla. A CPRM tridimensional (3D) ponderada em T2, com cortes de 1 mm, é preferível às sequências 2D; a imagem axial deve incluir sequências ponderadas em T1 e T2. Os achados clássicos precoces incluem estenoses multifocais, dilatações segmentares e a aparência característica “em contas” dos ductos biliares. A imagem com contraste (agentes extracelulares ou hepatobiliares) é indicada quando o quadro clínico se altera ou há suspeita de CCA [5].

Antes da ampla disponibilidade da ressonância magnética, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) era o padrão-ouro. No entanto, a CPRM demonstrou precisão diagnóstica comparável à da CPRE [17,18], com as vantagens de ser não invasiva, não envolver radiação e ser mais econômica. É importante destacar que, em pacientes com alta probabilidade pré-teste de CEP, a probabilidade permanece em torno de 30%, mesmo após uma CPRM negativa. Nesses casos, a biópsia hepática é indicada [19]. Em casos de elevação das enzimas colestáticas e de achados da CPRM compatíveis com CEP, é necessário excluir causas secundárias de colangite esclerosante, especialmente em pacientes sem DII (Figura 1).

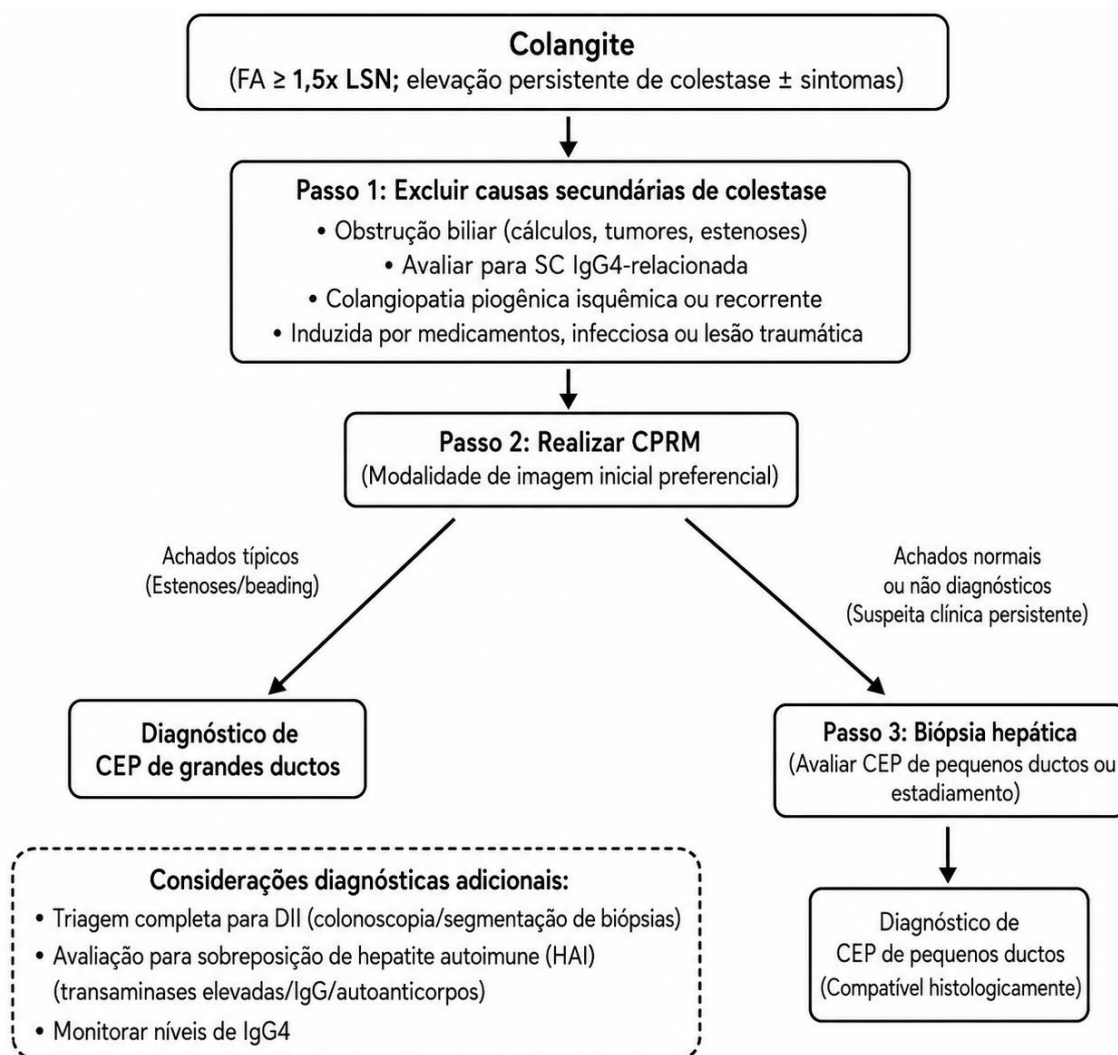


FIGURA 1. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA CEP.

3.4 HISTOLOGIA

A biópsia hepática não é necessária de rotina no caso da CEP de grandes ductos, mas é essencial quando a CPRM é normal, embora persista a suspeita de CEP de pequenos ductos [20]. A CEP de pequenos ductos representa de 4% a 9% dos casos, e a detecção precoce é fundamental para iniciar a vigilância do câncer, monitorar o desenvolvimento da cirrose e encaminhar o paciente para transplante no momento oportuno [2,5].

A fibrose periductal concêntrica em “casca de cebola” é uma característica histológica patognomônica, embora pouco frequente. Os achados típicos incluem fibrose periductal e lesões ductais fibro-obliterativas, enquanto as características compatíveis incluem perda dos ductos biliares, reação ductular, padrão biliar de atividade de interface e alterações colestáticas crônicas nos hepatócitos periportais [1]. A biópsia também é indicada em casos de suspeita de sobreposição entre CEP e HAI;

embora possa ocorrer hepatite de interface leve na CEP clássica, a atividade de interface moderada a grave corrobora o diagnóstico de HAI concomitante [13].

3.5 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A CEP está fortemente associada à DII, particularmente à colite ulcerativa, e uma proporção significativa de pacientes pode apresentar inflamação intestinal subclínica ou assintomática. Nesse contexto, a DII pode apresentar um quadro clínico distinto e permanecer sem diagnóstico devido à falta de avaliação sistemática. Dadas as suas implicações para o risco de câncer colorretal e para o manejo a longo prazo, justifica-se a realização de exames de rastreamento para DII no momento do diagnóstico de CEP, mesmo em indivíduos assintomáticos [2,21,22].

RECOMENDAÇÕES

1. **Em adultos com marcadores séricos elevados de colestase, o diagnóstico de colangite esclerosante de grandes ductos deve ser estabelecido com base em achados típicos da doença observados em colangiografia de alta qualidade, após a exclusão de causas secundárias. A CPRM é a modalidade diagnóstica inicial preferida.**
2. **Os autoanticorpos não devem ser utilizados como ferramentas primárias para o diagnóstico ou a estratificação de risco da CEP.**
3. **A biópsia hepática é indicada em adultos com suspeita de CEP e CPRM de alta qualidade normal para confirmar ou excluir a CEP de pequenos ductos (especialmente naqueles com DII concomitante) ou quando houver suspeita de sobreposição entre CEP e HAI.**
4. **A ileocolonosopia com biópsia deve ser realizada no momento do diagnóstico de CEP para detectar a presença de DII concomitante. Em pacientes sem indícios de DII, recomenda-se a repetição da avaliação colonoscópica a cada 3–5 anos.**

4. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Dada a heterogeneidade da CEP e o intervalo tipicamente prolongado entre o diagnóstico e os desfechos clínicos, como a progressão para cirrose, complicações hepáticas e CCA, o desenvolvimento de modelos prognósticos para a CEP é essencial [23]. Esforços recentes têm-se concentrado no desenvolvimento de ferramentas prognósticas não invasivas para a CEP, incluindo biomarcadores, testes não invasivos de fibrose e exames de imagem biliar [2].

A FA é o biomarcador mais amplamente estudado, tanto de forma independente quanto em combinação com a avaliação da RH por elastografia ou por CPRM. Pacientes que alcançam a normalização da FA em até 12 meses apresentam maior sobrevida e menor risco de TH, e a manutenção dessa normalização melhora ainda mais os desfechos [23]. A CPRM é a técnica de imagem de escolha em

pacientes com CEP, dada sua capacidade de avaliar, de forma não invasiva, a árvore biliar e, potencialmente, a progressão da doença [18]. Além disso, a elastografia transitória (ET) tem sido descrita como uma ferramenta robusta e não invasiva para a classificação da fibrose hepática e a estimativa do prognóstico na CEP [2,5,23]. Embora ainda não existam limites de referência bem definidos para as medições da RH, coortes representativas indicam que 9,6 e 14,4 kPa podem ser úteis para identificar fibrose avançada ELF e cirrose, respectivamente [2,24]. No entanto, é importante reconhecer que a colestase obstrutiva causada por estenoses dominantes não tratadas do ducto biliar comum ou dos ductos hepáticos pode levar a valores de RH falsamente elevados [23]. Por fim, o teste ELF (Enhanced Liver Fibrosis), medido no soro, representa um painel de marcadores diretos da fibrose hepática baseado em três componentes da fibrogênese e pode prever a mortalidade e o transplante com um valor-limite ideal de 9,8 [2,25].

A pontuação de risco da Mayo-Clinic para CEP, baseada na idade do paciente, bilirrubina, albumina, AST e histórico de sangramento varicoso, foi desenvolvida para prever a mortalidade a curto prazo [2,5]. No entanto, apresenta várias limitações, incluindo baixa utilidade nos estágios iniciais da doença; aplicabilidade limitada aos fenótipos de pequenos ductos e de sobreposição com HAI; incapacidade de prever resultados a longo prazo ou desfechos não relacionados à mortalidade; e baixo desempenho em ensaios clínicos [5].

Sistemas de pontuação atualizados, como o modelo Amsterdã-Oxford, foram concebidos para prever a morte relacionada à CEP e ao TH, mas apresentam poder preditivo moderado, provavelmente devido ao pequeno tamanho das coortes dos estudos. Utilizando uma coorte ampla e clinicamente representativa de pacientes com CEP, a Coorte de Pesquisa Translacional em Doenças Raras do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde do Reino Unido (UK-CEP) descreve o curso clínico da CEP e identifica características clínicas e genéticas no início da doença associadas a um risco aumentado de transplante ou de morte [5].

Recentemente, foi desenvolvida uma ferramenta de estimativa de risco para CEP (PREsTo), que utiliza aprendizado de máquina em sua elaboração e validação. A PREsTo consiste em nove variáveis: bilirrubina, albumina, FA, plaquetas, AST, hemoglobina, sódio, idade do paciente e anos desde o diagnóstico de CEP. A PREsTo pode prever com precisão a descompensação hepática na CEP e supera outros sistemas de pontuação prognóstica não invasivos amplamente disponíveis [26]. Esses avanços refletem a evolução contínua da modelagem prognóstica da CEP, e cada modelo oferece perspectivas e aplicações clínicas distintas (Tabela 1).

Em conclusão, a estratificação de risco na CEP envolve múltiplos fatores e pode ser organizada em dois grandes grupos [2,25]:

1. Baixo risco de complicações:

- a) CEP de pequenos ductos e sem indícios de cirrose
- b) CEP clássica: assintomática, com níveis normais de bilirrubina, albumina, plaquetas e tempo de atividade de protrombina (TAP), FA 1,5x LSN, rigidez hepática 6,5 kPa (ou

teste ELF < 7,7) e alterações biliares limitadas na ressonância magnética /tomografia computadorizada

2. Risco significativo de ocorrência de eventos:

- a) Sintomático, FA > 1,5 x LSN, alterações nos níveis de bilirrubina, albumina, plaquetas ou TAP, RH > 9,9 kPa (ou teste ELF > 10,6), alterações biliares extensas (especialmente dilatação biliar intra-hepática) observadas na ressonância magnética/CPRM.

TABELA 1: PONTUAÇÕES DE RISCO NÃO INVASIVAS PARA A CEP.

Modelo de risco	Objetivo principal	Variáveis incluídas	Pontos fortes	Limitações
Pontuação de Risco da Mayo-Clinic	Prever a sobrevida sem necessidade de transplante	Idade, bilirrubina, albumina, AST, histórico de sangramento varicoso	Simple, amplamente conhecido, pioneiro	Baixa capacidade de distinção nas fases iniciais da doença; coortes desatualizadas; não é ideal para as populações atuais com CEP
PREsTo (Ferramenta de Estimativa de Risco para CEP)	Prever descompensação hepática (horizonte de 5 anos)	Nove parâmetros de rotina, incluindo FA, bilirrubina, AST, ALT, plaquetas, sódio, albumina e idade	Modelo bioquímico com melhor desempenho; validação externa robusta; alta precisão nas fases iniciais da doença	Requer vários dados laboratoriais; o modelo de aprendizado de máquina não está implementado de forma generalizada nos prontuários eletrônicos
Pontuações do UK-CEP (modelos de 1 ano e 5 anos)	Prever a sobrevida livre de transplante a curto e médio prazo	Bilirrubina, albumina, FA, plaquetas, hemoglobina, idade	Sólida validação externa; fácil de usar; excelente capacidade de discriminação	Coorte centrada no Reino Unido; não otimizada para previsões de longo prazo
Modelo de Amsterdã-Oxford	Prever a sobrevida livre de transplante a longo prazo; seleção de participantes para ensaios clínicos	Bilirrubina, albumina, plaquetas, AST, hemoglobina, tempo de duração da doença	Ampla coorte internacional; excelente calibração; validação externa robusta	Requer dados mais completos; cálculo mais complexo

CEP: Colangite esclerosante primária; FA fosfatase alcalina; AST aspartato-aminotransferase; ALT Alanina aminotransferase; PEP: Prontuário Eletrônico do Paciente.

4.1 VIGILÂNCIA PARA O CÂNCER

O colangiocarcinoma é um desfecho frequente na CEP e uma das principais causas de morte nesse grupo de pacientes. Portanto, recomenda-se a realização de exames de acompanhamento pelo menos uma vez por ano, por meio de ultrassom e/ou ressonância magnética, para detectar o CCA e neoplasias malignas da vesícula biliar em casos de CEP de grandes ductos, independentemente do estágio da doença [2]. O CA 19-9 não é recomendado para monitoramento devido à sua baixa precisão [2]. Deve-se suspeitar de CCA em (i) casos de CEP recém-diagnosticados com estenose de alto grau e em (ii) casos de CEP já diagnosticados com agravamento dos sinais ou sintomas, estenose(s) progressiva(s) ou uma nova lesão em massa identificada em exames de imagem [2].

As doenças da vesícula biliar, incluindo colecistite, cálculos biliares e pólipos, são comuns na CEP. Os pólipos da vesícula biliar são comuns na CEP e apresentam risco de transformação maligna. No entanto, o manejo permanece controverso, uma vez que as diretrizes atuais divergem: a *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) recomenda a colecistectomia para qualquer pólipo em pacientes aptos à cirurgia, enquanto a *European Association for the Study of the Liver* (EASL) restringe essa indicação a lesões ≥ 8 mm ou a lesões com intervalo de crescimento com características suspeitas [2,5]. Essa discrepância reflete a escassez de evidências que orientem o tratamento. A ultrassonografia continua sendo a base da vigilância, sendo geralmente recomendado o acompanhamento a cada 6 meses [5].

O risco de câncer colorretal é maior na CEP, especialmente entre pacientes com DII concomitante. As diretrizes atuais recomendam a vigilância colonoscópica com biópsias no momento do diagnóstico de CEP para rastrear a DII [2,5]. Em pacientes com CEP-DII, recomenda-se a realização de colonoscopia de acompanhamento anual, embora algumas diretrizes permitam intervalos de 1 a 2 anos [2,5]. Em pacientes sem DII, pode-se considerar a realização periódica de nova colonoscopia para reavaliação, geralmente a cada 5 anos, embora as recomendações sejam pouco consistentes [2].

Por fim, no caso dos pacientes com CEP, o risco de CHC é maior entre aqueles com cirrose, embora continue substancialmente menor do que o risco de CCA. Portanto, recomenda-se a vigilância padrão do CHC em pacientes com CEP que apresentam cirrose.

4.2 ESTENOSE SIGNIFICATIVA

O termo “estenose significativa” refere-se a qualquer estenose biliar que envolva o ducto biliar comum ou os ductos hepáticos e que, independentemente do seu diâmetro, esteja associada a sinais ou sintomas de colestase obstrutiva ou de colangite bacteriana [5]. As estenoses significativas são normalmente avaliadas por CPRM e, posteriormente, por CPRE, especialmente quando é necessária a coleta de amostras intraductais [5].

4.3 DOENÇA ÓSSEA METABÓLICA

A osteoporose e as fraturas por fragilidade são complicações comuns das doenças ósseas na CEP. Todos os pacientes devem ser submetidos a exames de rastreamento de doenças ósseas, com mensuração da densidade óssea, no momento do diagnóstico e após 2 a 3 anos de acompanhamento.

RECOMENDAÇÕES

1. **A avaliação de risco da CEP deve ser realizada no momento do diagnóstico e durante o acompanhamento.**
2. **A elastografia hepática é atualmente o método preferido para a estimativa do estágio de fibrose na CEP e deve ser realizada no início da doença e periodicamente para acompanhamento (a cada 2-3 anos).**

3. Pacientes com CEP de pequenos ductos devem ser monitorados por RM ou CPRM a cada 3 a 5 anos para detectar o desenvolvimento da CEP de grandes ductos.
4. A biópsia hepática não é recomendada para a classificação do estágio da fibrose na prática clínica rotineira.
5. Pacientes adultos com doença dos grandes ductos devem ser submetidos a exames de acompanhamento regulares para detectar CCA e neoplasias malignas da vesícula biliar, pelo menos uma vez por ano, independentemente do estágio da doença, por meio de exames de imagem abdominal, de preferência, RM ou CPRM. O acompanhamento geralmente não é recomendado para pacientes com CEP e idade inferior a 18 anos, nem para aqueles com CEP dos pequenos ductos.
6. Recomenda-se o acompanhamento semestral por ultrassonografia para pacientes diagnosticados com CEP e com pólipos na vesícula biliar com dimensões < 8 mm. A colecistectomia deve ser considerada para pacientes com pólipos > 8 mm ou com crescimento entre os exames, devido ao risco aumentado de displasia ou câncer.
7. Recomenda-se a realização de exames semestrais de ultrassom abdominal para vigilância do CHC em pacientes com cirrose.
8. Para pacientes com CEP-DII, recomenda-se a realização anual de colonoscopia de acompanhamento com biópsias direcionadas (ou a cada 1-2 anos, em casos individuais sem atividade inflamatória), independentemente da duração da DII ou do *status* de TH.
9. A CPRE deve ser indicada para avaliar estenoses significativas, prurido de início recente ou de agravamento, perda de peso inexplicável, piora nos exames de função hepática, elevação do CA 19-9 ou colangite bacteriana recorrente. A CPRM deve ser considerada antes da CPRE para confirmar a necessidade desta e orientar a abordagem técnica. A biópsia intraductal deve ser realizada em pacientes com estenoses significativas.
10. CA 19-9 não deve ser utilizado como exame isolado para o rastreamento do CCA em pacientes com CEP.

5. TRATAMENTO

Atualmente, não há nenhum medicamento aprovado para o tratamento da CEP, nem se comprovou que algum medicamento seja capaz de interromper a progressão da doença. O manejo, portanto, concentra-se no reconhecimento e no tratamento das complicações da CEP à medida que surgem. Em última instância, o TH é recomendado para pacientes com episódios recorrentes de colangite bacteriana aguda e/ou cirrose descompensada [5].

O AUDC é um ácido biliar hidrofílico amplamente utilizado no tratamento da CEP [27], que melhora a colestase e reduz a FA [28,29] mas apresenta evidências limitadas de melhoria nos resultados clínicos [30–32]. As doses recomendadas variam de 13 a 20 mg/kg. Uma abordagem prática consiste em tratar os pacientes com FA elevada, com ou sem sintomas, e continuar o tratamento apenas se as concentrações se normalizarem e os sintomas melhorarem [19]. O AUDC em altas doses (28–30 mg/kg) não melhora a sobrevida e foi associada a taxas mais elevadas de eventos graves [2,5,23,33].

Além disso, em pacientes com CEP e colite ulcerativa, o uso de altas doses de AUDC foi associado a um risco aumentado de neoplasia colorretal [33].

Dado o papel potencial da disbiose intestinal na lesão biliar, a modulação do microbioma intestinal por meio de antibióticos, como tratamento para a CEP, tem despertado grande interesse [34], tais como vancomicina, metronidazol, rifaximina, minociclina e azitromicina. A vancomicina tem sido o antibiótico mais amplamente estudado, com relatos de melhora nos níveis de FA em dois ensaios clínicos randomizados e controlados, mas sem dados sobre a progressão da doença [5]. Uma revisão exploratória demonstrou o potencial inicial da manipulação microbiana como terapia para a CEP, e novas abordagens para o desenvolvimento de terapias microbianas e para novos estudos clínicos podem, finalmente, proporcionar um tratamento eficaz. No entanto, nenhuma terapia demonstrou melhorar a sobrevida livre de transplante. São necessários estudos clínicos inovadores e bem desenhados para terapias direcionadas ao microbioma, com acompanhamento a longo prazo para essa doença órfã [35].

Várias estratégias terapêuticas alternativas estão sendo desenvolvidas, com foco principalmente na modulação do metabolismo dos ácidos biliares, da inflamação e da fibrose — pilares centrais da fisiopatologia da doença. Entre essas abordagens, destacam-se dois agonistas do PPAR: os fibratos tradicionais e os novos agonistas não fibratos. Os fibratos, como o bezafibrato (pan-PPAR) e o fenofibrato, atuam predominantemente por meio do PPAR- α , promovendo o aumento da excreção de ácidos biliares, a redução da síntese de compostos hepáticos e efeitos anti-inflamatórios. Estudos clínicos demonstram uma redução consistente da FA, um importante marcador da atividade da doença, e, possivelmente, uma melhora dos sintomas, como o prurido. No entanto, não há evidências robustas de impacto sobre desfechos clínicos relevantes, como progressão da fibrose, necessidade de TH ou sobrevida [27,36]. Os agonistas mais recentes, como o elafibranor (PPAR α/δ) e o seladelpar (PPAR δ), apresentam um efeito antifibrótico potencial mais amplo e pronunciado, mas ainda se encontram em estágios iniciais de pesquisa na CEP, sem confirmação definitiva de benefício clínico.

A linha de tratamento mais promissora é representada pelo ácido norursodesoxicólico (nor-UDCA), um derivado do AUDC com propriedades distintas. Seu mecanismo baseia-se na indução de um fluxo biliar rico em bicarbonato, protegendo os colangiócitos contra a toxicidade dos ácidos biliares hidrofóbicos — um fenômeno conhecido como “guarda-chuva de bicarbonato”. Ensaios clínicos demonstram uma redução significativa da FA com um perfil de segurança favorável, posicionando o nor-UDCA como uma das estratégias mais promissoras em desenvolvimento [37].

Os agonistas do receptor X farnesoide (FXR), como o ácido obeticólico e o cilofexor, também regulam o metabolismo dos ácidos biliares, reduzindo a síntese hepática desses ácidos por meio da via FXR–FGF19. Embora tenham demonstrado eficácia bioquímica em algumas doenças colestáticas, os resultados na CEP são mais heterogêneos e frequentemente associados a eventos adversos, especialmente ao agravamento do prurido, o que limita sua aplicabilidade [38].

Paralelamente, análogos do FGF19 e do FGF21, como o NGM282, estão sendo estudados por sua potente inibição da síntese de ácidos biliares. Apesar dos efeitos promissores sobre os parâmetros metabólicos e inflamatórios, um estudo de fase II randomizado e controlado por placebo, o NGM282, inibiu de forma potente a síntese de ácidos biliares e reduziu os marcadores de fibrose, sem afetar significativamente os níveis de FA [39].

De modo geral, todas essas estratégias têm um ponto em comum: a capacidade de melhorar os marcadores bioquímicos da colestase e reduzir os níveis de FA. No entanto, a tradução desses efeitos em benefícios clínicos concretos — como retardar a progressão da doença ou evitar o TH— ainda não foi claramente demonstrada. Isso reflete a complexidade da CEP, uma doença multifatorial que envolve não apenas alterações no metabolismo biliar, mas também processos inflamatórios, progressão da fibrose e possíveis interações com a microbiota intestinal. No entanto, a perspectiva futura aponta para abordagens combinadas que integrem diferentes mecanismos de ação, como PPARs, moduladores do metabolismo biliar e agentes antifibróticos, visando alcançar múltiplos efeitos simultaneamente.

Recomenda-se a dilatação com balão por CPRE (ou a colocação de *stent*, caso a dilatação com balão seja insuficiente) em pacientes com estenoses relevantes, definidas como estenoses de alto grau, identificadas por exames de imagem no ducto biliar comum ou nos ductos hepáticos, e com sinais ou sintomas de colestase obstrutiva e/ou colangite bacteriana [2,40]. A dilatação de estenoses assintomáticas é amplamente praticada, mas seus benefícios não estão claramente estabelecidos [19]. A biópsia endoscópica de tecido ou células deve ser realizada para o diagnóstico do CCA. A indicação para a intervenção endoscópica deve, idealmente, ser discutida por uma equipe multidisciplinar, incluindo hepatologistas, endoscopistas biliares e radiologistas, e o procedimento deve ser realizado por endoscopistas experientes [2].

O TH deve ser considerado para pessoas com CEP e cirrose descompensada ou CHC, com colangite bacteriana recorrente e/ou prurido grave ou icterícia, apesar do tratamento endoscópico e farmacológico.

Em conclusão, a CEP é uma doença complexa, com uma variedade de prognósticos. Nenhum tratamento medicamentoso altera o desfecho da CEP clássica, e o manejo continua baseado em acompanhamento rigoroso, tratamento das complicações e encaminhamento oportuno para o transplante. Os pacientes com indícios de síndromes de sobreposição com HAI podem responder à terapia com corticosteroides [1]. As complicações incluem o desenvolvimento de estenoses dominantes, que podem responder ao tratamento endoscópico, e um alto risco (até 1% ao ano) de desenvolver CCA. Pacientes com colite concomitante devem submeter-se à colonoscopia de acompanhamento anual [1,5,23]. Pacientes com sintomas evidentes, indícios de doença hepática avançada (ou em risco de desenvolvê-la), icterícia associada a estenoses dominantes, indícios de CCA ou que manifestem interesse em participar de ensaios clínicos devem ser encaminhados a um centro especializado [1].

RECOMENDAÇÕES

1. Os pacientes com CEP devem ser considerados para participação em estudos clínicos.
2. Em pacientes que não se qualificam ou não têm interesse em participar de estudos clínicos e que apresentam níveis persistentemente elevados de FA ou GGT, deve-se considerar o uso de AUDC na dose de 13–20 mg/kg/dia, mantendo-se o tratamento se houver redução significativa ou normalização da FA (ou da GGT em crianças) e/ou se os sintomas melhorarem após 12 meses de tratamento.
3. Atualmente, não há evidências suficientes para recomendar o uso de vancomicina por via oral no tratamento da CEP.
4. Os antibióticos devem ser utilizados no tratamento da colangite bacteriana, considerando-se a realização de CPRM para descartar estenoses relevantes. O uso prolongado de antibióticos não é recomendado para o tratamento da colangite por *Escherichia coli* na ausência de colangite bacteriana recorrente.
5. Recomenda-se a dilatação com balão por CPRE ou a colocação de stent, caso a dilatação com balão por si só seja insuficiente, em pacientes com estenoses de alto grau, identificadas por exames de imagem no ducto biliar comum ou nos ductos hepáticos, e com sinais ou sintomas de colestase obstrutiva e/ou colangite bacteriana.
6. O TH deve ser considerado para pessoas com CEP e cirrose descompensada, CHC, colangite bacteriana recorrente e/ou prurido grave e intratável.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis 2019. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317993>.
- [2] Chazouilleres O, Beuers U, Bergquist A, Karlsen TH, Levy C, Samyn M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2022;77:761–806. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.011>.
- [3] Cooper J, Markovinov A, Coward S, Herauf M, Shaheen A-A, Swain M, et al. Incidence and Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis: A Meta-analysis of Population-based Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2024;30:2019–26. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad276>.
- [4] Souza M, Lima LCV, Al-Sharif L, Huang DQ. Incidence of Hepatobiliary Malignancies in Primary Sclerosing Cholangitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2025;23:1695-1709.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.09.037>.
- [5] Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023;77:659–702. <https://doi.org/10.1002/hep.32771>.
- [6] Nardelli MJ, Cançado GGL, Barros LL, Dotta DD, Faria LC, Rotman V, et al. Clinical and Prognostic Factors Associated With Inflammatory Bowel Disease in a Highly Admixed Population With Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2025. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000002253>.
- [7] Trivedi PJ, Bowlus CL, Yimam KK, Razavi H, Estes C. Epidemiology, Natural History, and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20:1687-1700.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.08.039>.
- [8] Bittencourt PL, Nardelli MJ, Barros LL, Cançado GGL, Cançado ELR, Terrabuio DRB, et al. Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis and De Novo Cholangiocarcinoma After Liver Transplantation: Results From the Brazilian Cholestasis Consortium. *Clinical Transplantation* 2024;38:e70002. <https://doi.org/10.1111/ctr.70002>.

- [9] Torres J, Palmela C, Brito H, Bao X, Ruiqi H, Moura-Santos P, et al. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2018;6:112–22. <https://doi.org/10.1177/2050640617708953>.
- [10] Kuo A, Gomel R, Safer R, Lindor KD, Everson GT, Bowlus CL. Characteristics and Outcomes Reported by Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Through an Online Registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:1372–8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.047>.
- [11] Kim HP, Lieber SR, Rogers ME, Moon AM, Loisel M, Walker J, et al. A Systematic Review of Patient-Reported Outcomes in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Commun* 2020;4:1502–15. <https://doi.org/10.1002/hep4.1567>.
- [12] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *Journal of Hepatology* 2011;54:374–85. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.09.002>.
- [13] Ponsioen CY, Assis DN, Boberg KM, Bowlus CL, Deneau M, Thorburn D, et al. Defining Primary Sclerosing Cholangitis: Results From an International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group Consensus Process. *Gastroenterology* 2021;161:1764–1775.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.046>.
- [14] Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, van Heerde MJ, van Erpecum KJ, Poen AC, et al. Serum Immunoglobulin G4 and Immunoglobulin G1 for Distinguishing Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2014;59:1954–63. <https://doi.org/10.1002/hep.26977>.
- [15] Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. The clinical usage and definition of autoantibodies in immune-mediated liver disease: A comprehensive overview. *Journal of Autoimmunity* 2018;95:144–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.004>.
- [16] Wunsch E, Norman GL, Milkiewicz M, Krawczyk M, Bentow C, Shums Z, et al. Anti-glycoprotein 2 (anti-GP2) IgA and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies to serine proteinase 3 (PR3-ANCA): antibodies to predict severe disease, poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:302–13. <https://doi.org/10.1111/apt.16153>.
- [17] Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PDR. Primary Sclerosing Cholangitis: Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MR Cholangiopancreatography. *Radiology* 2010;256:387–96. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091953>.
- [18] Venkatesh SK, Welle CL, Miller FH, Jhaveri K, Ringe KI, Eaton JE, et al. Reporting standards for primary sclerosing cholangitis using MRI and MR cholangiopancreatography: guidelines from MR Working Group of the International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group. *European Radiology* 2021;32:923–37. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08147-7>.
- [19] von Seth E, Karlsen TH, Tanaka A, Ponsioen C, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet* 2026. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)02582-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)02582-6).
- [20] Chapman RW. Small duct primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2002;36:692–4. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(02\)00085-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00085-5).
- [21] Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *Journal of Hepatology* 2017;67:1298–323. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022>.
- [22] Primary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Dis Primers* 2025;11:18. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00606-5>.
- [23] Díaz-González Á, Molera C, Gómez-Domínguez E, Muñoz-Bartolo G, Ampuero J, Fernández-Rodríguez C, et al. Spanish clinical practice guidelines for the diagnosis and management of cholestatic liver diseases in adult and pediatric population: Joint report from AEEH and SEGHP. *Gastroenterología y Hepatología* 2025;50:2629. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2025.502629>.
- [24] Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline Values and Changes in Liver Stiffness Measured by Transient Elastography Are Associated With Severity of Fibrosis and Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970–979.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.030>.
- [25] Manns MP, Bergquist A, Karlsen TH, Levy C, Muir AJ, Ponsioen C, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Dis Primers* 2025;11:17. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00600-x>.
- [26] Eaton JE, Vesterhus M, McCauley BM, Atkinson EJ, Schlicht EM, Juran BD, et al. Primary Sclerosing Cholangitis Risk Estimate Tool (PRESTo) Predicts Outcomes of the Disease: A Derivation and Validation Study Using Machine Learning. *Hepatology* 2020;71:214–24. <https://doi.org/10.1002/hep.30085>.

- [27] Eliasson J, Lo B, Schramm C, Chazouilleres O, Folseraas T, Beuers U, et al. Survey uncovering variations in the management of primary sclerosing cholangitis across Europe. *JHEP Reports* 2022;4:100553. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100553>.
- [28] Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525–31. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36088>.
- [29] Zhu G-Q, Shi K-Q, Huang S, Huang G-Q, Lin Y-Q, Zhou Z-R, et al. Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Efficacy and Safety of UDCA-Based Therapies in Primary Biliary Cirrhosis. *Medicine* 2015;94:e609. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000609>.
- [30] Arizumi T, Tazuma S, Isayama H, Nakazawa T, Tsuyuguchi T, Takikawa H, et al. Ursodeoxycholic acid is associated with improved long-term outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Gastroenterology* 2022;57:902–12. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01914-3>.
- [31] Shi J, Li Z, Zeng X, Lin Y, Xie W-F. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatology Research* 2009;39:865–73. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2009.00527.x>.
- [32] Tabibian JH, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: If withdrawal is bad, then administration is good (right?). *Hepatology* 2014;60:785–8. <https://doi.org/10.1002/hep.27180>.
- [33] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808–14. <https://doi.org/10.1002/hep.23082>.
- [34] Bogatic D, Bryant RV, Lynch KD, Costello SP. Systematic review: microbial manipulation as therapy for primary sclerosing cholangitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2023;57:23–36. <https://doi.org/10.1111/apt.17251>.
- [35] Arbabzada N, Dennett L, Meng G, Peerani F. The Effectiveness of Oral Vancomycin on Inflammatory Bowel Disease in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review. *Inflammatory Bowel Dis* 2025;31:2027–35. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae257>.
- [36] Hatami B, Mosala M, Hassani AH, Ardakani MJE, Gholami S, Zali MR. Fenofibrate in primary sclerosing cholangitis; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacol Res Perspect* 2022;10:e00984. <https://doi.org/10.1002/prp2.984>.
- [37] Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, Marschall H-U, Altorjay I, Färkkilä M, et al. *nor*Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017;67:549–58. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.009>.
- [38] Trauner M, Bowlus CL, Gulamhusein A, Hameed B, Caldwell SH, Shiffman ML, et al. Safety and Sustained Efficacy of the Farnesoid X Receptor (FXR) Agonist Cilofexor Over a 96-Week Open-label Extension in Patients With PSC. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2023;21:1552-1560.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.07.024>.
- [39] Hirschfield GM, Chazouillères O, Drenth JP, Thorburn D, Harrison SA, Landis CS, et al. Effect of NGM282, an FGF19 analogue, in primary sclerosing cholangitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Journal of Hepatology* 2019;70:483–93. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.035>.
- [40] Aabakken L, Karlsen T, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau J-M, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49:588–608. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107029>.

1. INTRODUÇÃO

A colestase intra-hepática familiar abrange um espectro heterogêneo de doenças hereditárias caracterizadas por alterações na secreção de ácidos biliares e no transporte hepatocelular [1]. A colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) refere-se classicamente às manifestações com início na infância, mas hoje está bem estabelecido que as mesmas variantes genéticas podem causar a doença colestática de início na idade adulta. Esse continuum, que vai da PFIC pediátrica grave às formas adultas mais leves, reflete a heterogeneidade alélica dessas doenças, nas quais variantes nulas (deslocamento do quadro de leitura, nonsense, grandes deleções) causam fenótipos pediátricos graves, enquanto variantes missense em estado heterozigótico produzem fenótipos mais leves ou de início tardio [1,2].

Até o momento, foram caracterizadas 13 formas de PFIC, o que reflete a crescente heterogeneidade genética desse grupo de doenças (Tabela 1). Esses subtipos são causados por mutações em genes que codificam proteínas envolvidas no transporte de ácidos biliares, na composição da membrana canalicular, na integridade das junções estreitas, no tráfego intracelular e na função ciliar [2]. Todos os tipos foram identificados por meio do sequenciamento de nova geração (NGS), incluindo painéis direcionados, sequenciamento do exoma completo (WES) e do genoma completo (WGS).

A PFIC pediátrica segue um padrão de herança autossômica recessiva, com variantes patogênicas bialélicas (homozigotas ou heterozigotas compostas). Em contrapartida, os fenótipos colestáticos de início na idade adulta associados a genes relacionados à PFIC estão mais frequentemente associados a variantes heterozigotas, resultando em perda parcial de função e manifestando-se como uma doença mais branda, por vezes com padrões de herança dominante ou haploinsuficiência [2,3].

A. PFIC1 (ATP8B1/DEFICIÊNCIA DE FIC1 — DOENÇA DE BYLER)

A PFIC1, a primeira forma reconhecida de PFIC (descrita em crianças Amish na década de 1960), é causada por mais de 80 mutações no gene ATP8B1, que codifica a FIC1 (uma fosfolipase). A FIC1 mantém a assimetria fosfolipídica na membrana canalicular, protegendo-a da ação detergente dos ácidos biliares [4]. A redução da expressão de FIC1 leva à supressão da expressão do receptor FXR, aumentando a síntese de ácidos biliares e, consequentemente, reduzindo a expressão da bomba de exportação de sais biliares (BSEP). Os níveis de GGT e FA costumam ser normais. As manifestações extra-hepáticas são proeminentes (já que o FIC1 é expresso no intestino, pâncreas, rim e ouvido interno) e incluem diarreia crônica, cloro elevado no suor, perda auditiva neurosensorial, pancreatite, atraso no crescimento, baixa estatura e raquitismo. É importante ressaltar que, após o TH, os sintomas extra-hepáticos persistem ou se agravam, e a esteatose no enxerto hepático é quase universal [2,5].

B. PFIC2 (ABCB11 / DEFICIÊNCIA DE BSEP)

A PFIC2 é causada por mais de 200 mutações no gene ABCB11, que codifica a BSEP, o principal transportador de ácidos biliares na membrana canalicular [5]. O início dos sintomas costuma ser mais precoce do que no PFIC1. As principais características incluem icterícia, hepatomegalia, prurido intenso, FA elevada e ácidos biliares séricos acentuadamente elevados, com GGT normal. Ao contrário do PFIC1, as manifestações extra-hepáticas são raras (o ABCB11 é expresso quase exclusivamente nos hepatócitos). A progressão para fibrose e doença hepática em estágio terminal ocorre frequentemente antes da idade adulta. A PFIC2 apresenta o maior risco oncológico entre todos os tipos de PFIC: aproximadamente 5–15% das crianças com PFIC2 desenvolvem CHC nos primeiros 2–3 anos de vida, o que requer vigilância desde o nascimento [2]. Podem surgir aloanticorpos específicos para o BSEP após o TH, o que leva à recorrência da doença em aproximadamente 8% dos casos [6].

C. PFIC3 (ABCB4/ DEFICIÊNCIA DE MDR3)

A PFIC3 é causada por mutações no gene ABCB4, que codifica a proteína MDR3 (*multidrug resistance protein 3*), responsável pelo transporte da fosfatidilcolina para o lúmen canalicular, neutralizando os sais biliares [7]. A elevação da GGT é a característica que distingue a PFIC3 da PFIC1/2. Os sintomas geralmente surgem mais tarde (entre 2 e 3 anos). Os ácidos biliares séricos podem estar normais ou levemente elevados. A PFIC3 pode se manifestar em adultos como LPAC (Low-Phospholipid-Associated Cholelithiasis), CIHG (colestase intra-hepática da gravidez), coagulação intravascular disseminada ou cirrose biliar [7]. Pacientes com pelo menos uma variante missense e expressão canalicular positiva do MDR3 geralmente respondem ao AUDC. Aqueles com variantes nulas (sem expressão da proteína) não respondem ao AUDC [8]. O CHC e o CCA têm sido associados à PFIC3. Até 50% dos pacientes com coagulação intravascular disseminada apresentam variantes no gene ABCB4, o que o torna particularmente relevante na doença colestática em adultos.

D. PFIC4 (TJP2/ZO-2)

A claudina-1 não se localiza adequadamente na membrana do ducto biliar, o que leva ao refluxo tóxico de ácidos biliares. Os pacientes geralmente respondem bem ao odeixibat, um inibidor do transportador de ácidos biliares (IBAT). Há um risco aumentado de CHC na adolescência. Manifestações extra-hepáticas raras incluem hematomas subdurais e doença respiratória crônica [9].

E. PFIC5 (NR1H4/FXR)

A perda do receptor X farnesóide causa deficiência secundária de BSEP/MDR3. Início na fase neonatal com progressão muito rápida para cirrose. A coagulopatia é independente da vitamina K. O TH é a única opção curativa relatada; não foi documentada a sobrevida com fígado nativo. Muito rara (cerca de 13 casos na literatura) [9].

F. PFIC6 (SLC51A/OSTA-OSTB)

Falha na reabsorção de ácidos biliares no intestino, tipicamente caracterizada por níveis elevados de GGT, diarreia malabsortiva crônica, deficiência de vitaminas lipossolúveis e raquitismo [9].

G. PFIC7 (USP53)

Colestase leve, intermitente, que responde à rifampicina. Associada à perda auditiva e hipocalcemia. Bom prognóstico, ~83% de sobrevida com fígado nativo [2].

H. PFIC8 (KIF12)

Caracterizada por colestase neonatal com níveis elevados da GGT e FA. Apresenta variabilidade fenotípica acentuada, que vai desde a remissão completa até a doença progressiva que requer TH [2].

I. PFIC9 (ZFYVE19)

Defeito ciliar nos colangiócitos associado a níveis elevados da GGT, hipertensão portal e sangramento do trato gastrointestinal superior; a histologia hepática revela malformações da placa ductal e fibrose hepática congênita [2].

J. PFIC10 (MYO5B)

A miosina Vb é necessária para o transporte da BSEP até a membrana canalicular e pode estar associada à Doença da Inclusão Microvilositária (MVID), que causa diarreia intratável; o transplante combinado de fígado e intestino é a opção preferida quando há MVID [2].

K. PFIC11 (SEMA7A)

A mutação de ganho de função reduz a expressão de BSEP e MRP2 (*multidrug resistance-associated protein 2*). Relataram-se casos de icterícia sem prurido. Os dados disponíveis são limitados [2].

L. PFIC12 (VPS33B)

Relacionado a síndrome ARC (artrogripose, disfunção renal, colestase). Prognóstico muito desfavorável: a morte é comum no primeiro ano de vida [2].

M. PFIC13 (PSKH1)

Identificado em 2024 por meio do sequenciamento do exoma de 299 crianças, este é o subtipo de PFIC descrito mais recentemente; caracteriza-se por ciliopatia hepatorenal com cílios alongados, insuficiência renal, agenesia renal unilateral e glomeruloesclerose [2].

A outra importante doença colestática hereditária abordada é a síndrome de Alagille (ALGS), também conhecida como síndrome de icterícia neonatal. A ALGS é uma doença genética autossômica dominante que afeta vários sistemas [10] e um distúrbio de desenvolvimento raro que geralmente se manifesta entre as 16 semanas e os 10 anos de idade [11]. A obstrução do fluxo biliar em crianças pode causar hepatomegalia, icterícia grave, prurido e diversas alterações físicas. A maioria dos pacientes com essa síndrome apresenta mutações no gene *jagged-1* (JAG1), e apenas 1% apresenta mutações no gene da proteína homóloga de Notch 2 (NOTCH2) [12]. Mutações nos genes JAG1 ou NOTCH2 podem causar deformidades biliares e alterações na excreção biliar.

TABELA 1: SUBTIPOS DE PFIC- GENE, PROTEÍNA, PRINCIPAL DEFICIÊNCIA, NÍVEL DE GAMA-GLUTAMILTRANSFERASE E IDADE DE INÍCIO (PFIC1–13).

Tipos de PFIC	Gene	Proteína	Alteração principal	GGT	Idade de início
PFIC1	ATP8B1	FIC1 (<i>flippase</i>)	Alteração da assimetria lipídica da membrana canalicular	Normal	Primeiros 3 meses de vida
PFIC2	ABCB11	BSEP	Deficiência da bomba exportadora de ácidos biliares	Normal	Primeiros meses (mais precoce que PFIC1)
PFIC3	ABCB4	MDR3	Defeito na secreção de fosfatidilcolina	Elevada	2–3 anos
PFIC4	TJP2	ZO-2 (proteína de junção estreita)	Perda da integridade da barreira canalicular	Normal	Dias a meses de vida
PFIC5	NR1H4	FXR	Perda da expressão de BSEP/MDR3	Normal	Dias a semanas de vida (período neonatal)
PFIC6	SLC51A	OST α -OST β	Defeito na reabsorção intestinal de ácidos biliares	Elevada	Dias após o nascimento
PFIC7	USP53	Ubiquitina hidrolase-53	Defeito do complexo envolvendo a junção estreita	Normal	Infância à adolescência
PFIC8	KIF12	Proteína motora de microtúbulos	Comprometimento da polaridade celular dos hepatócitos	Elevada	Neonatal
PFIC9	ZFYVE19	Proteína Zinc Finger (FYVE-19)	Disfunção ciliar dos colangiócitos	Elevada	Infância / primeira infância
PFIC10	MYO5B	Miosina-Vb	Alteração do tráfego de transportadores; BSEP não alcança adequadamente os canalículos	Normal	Primeiros meses/anos
PFIC11	SEMA7A	Semaforina-7A	Ganho de função; redução de BSEP/MRP2	Normal	Infância
PFIC12	VPS33B	Proteína de classificação vacuolar 33B	Defeito no transporte intracelular e na função lisossomal	Normal	Primeiras semanas
PFIC13	PSKH1	Quinase PSKH1	Ciliopatia hepatorenal; transporte ciliar anormal	Variável	Neonatal/infância

PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva; BSEP: bomba de exportação de sais biliares; MDR3: multidrug resistance protein 3; FXR: receptor X farnesóide; OST α -OST β : Organic Solute Transporter Alpha-Beta; MRP2: proteína 2 associada à resistência a múltiplas drogas. Adapted from [2].

2. EPIDEMIOLOGIA, INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A PFIC é responsável por cerca de 11,7% dos casos de colestase intra-hepática crônica em crianças em 16 centros nos Estados Unidos, e cerca de 9,0% dos bebês com menos de 2 anos apresentam colestase, insuficiência hepática aguda ou esplenomegalia em 13 centros internacionais [13]. De modo geral, os dados epidemiológicos são heterogêneos, variando conforme o quadro clínico e o subtipo de PFIC [14]. A incidência estimada está aumentando, situando-se atualmente entre 1 em 50.000 e 1 em 100.000 nascimentos. A PFIC representa aproximadamente 10–15% dos casos de colestase pediátrica [15].

A prevalência da ALGS tem sido historicamente estimada em 1 em cada 70.000 nascidos vivos, mas dados genéticos recentes sugerem uma taxa mais elevada, de cerca de 1 em cada 30.000. Em uma grande coorte internacional, apenas 40,3% das crianças com ALGS chegam à idade adulta com o fígado nativo [10].

2.1. IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

Tanto a PFIC quanto a ALGS estão associadas a prurido intenso e colestase, o que prejudica significativamente a qualidade de vida. Em pacientes com PFIC, procedimentos de desvio biliar, como a colecistocolostomia e o desvio biliar interno parcial, podem reduzir os sintomas e melhorar os desfechos a longo prazo, com taxas de sobrevida de até 81,1% em indivíduos sem cirrose [16]. No entanto, essas opções cirúrgicas não são adequadas a todos os pacientes, especialmente aos que têm doença hepática avançada.

Apesar de rara, a ALGS é clinicamente importante devido à sua apresentação variável, que pode causar morbidade significativa, aumento da mortalidade e redução da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) [11].

2.2 FATORES DE RISCO

Como a PFIC é uma doença autossômica recessiva, seus principais fatores de risco são genéticos. A probabilidade aumenta quando ambos os pais são portadores do mesmo alelo recessivo raro, o que é mais comum em casamentos consanguíneos ou em famílias com histórico de colestase idiopática precoce [11].

Em contrapartida, a ALGS é uma doença autossômica dominante; portanto, a presença de um dos pais afetado aumenta o risco de transmissão. No entanto, 30% a 50% dos casos resultam de variantes de novo, o que explica a presença de casos sem histórico familiar. A fraca correlação genótipo-fenótipo sugere que modificadores genéticos adicionais contribuam para a expressividade variável [10,11].

3. DIAGNÓSTICO

3.1 SINTOMAS TÍPICOS E ATÍPICOS

Embora PFIC e ALGS sejam doenças colestatas que se manifestam na infância, diferem na apresentação clínica e na progressão da doença. O mecanismo fundamental da PFIC é uma falha no transporte de ácidos biliares ou de fosfolípidios a partir dos hepatócitos, o que leva ao acúmulo intracelular tóxico desses lipídios. Em contrapartida, a ALGS é uma doença multissistêmica que geralmente resulta na redução do número de ductos biliares intra-hepáticos durante o desenvolvimento. Assim, a PFIC reflete uma falha primária no transporte de bile, enquanto a ALGS reflete uma morfogênese anormal dos ductos biliares [11,14]. Os sintomas da PFIC geralmente surgem nos primeiros 1 a 2 meses de vida e incluem icterícia, prurido, má absorção grave, diarreia, raquitismo, atraso no crescimento e aumento do fígado e do baço. O distúrbio na absorção de vitaminas lipossolúveis pode causar outros sintomas, como distúrbios da coagulação [17]. Um padrão bioquímico característico da PFIC1 e da PFIC2 é a GGT sérica normal ou muito baixa, enquanto a PFIC3 apresenta GGT elevada [16]. Na ALGS, a doença hepática também se manifesta na infância, mas o início e a gravidade variam amplamente. Colestase, icterícia e prurido podem estar presentes, mas geralmente ocorrem juntamente com achados sistêmicos, como defeitos cardíacos congênitos, sopro sistólico nas

artérias pulmonares, anomalias esqueléticas, coriorretinopatia periférica e características faciais marcantes, como testa proeminente e septo nasal largo — refletindo as consequências multissistêmicas da sinalização Notch alterada [10,11]. Pode ocorrer deficiência intelectual, e mais da metade dos pacientes desenvolve insuficiência renal [18]. Consulte a Tabela 2 para uma comparação entre as duas doenças.

TABELA 2: COMPARAÇÃO ENTRE PFIC E SÍNDROME DE ALAGILLE.

Características	PFIC	Síndrome de Alagille (ALGS)
Genética	Herança autossômica recessiva; genes transportadores (ATP8B1, ABCB11, ABCB4 etc.)	Herança autossômica dominante; via Notch (JAG1 ≈94%; NOTCH2 ≈3%)
Fisiopatologia	Alteração na secreção/transporte biliar pelos hepatócitos	Escassez de ductos biliares intra-hepáticos por alteração da sinalização da JAG1/NOTCH2
Histologia	Colestase canalicular com fibrose periportal	Paucidade de ductos biliares intra-hepáticos; cirrose biliar em fases avançadas
GGT	Normal ou baixa (PFIC1, 2, 4, 5, 7, 10–12); elevada (PFIC3, 6, 8, 9)	GGT elevada, frequentemente acompanhada por hipercolesterolemia
Progressão	Frequentemente rápida; doença hepática terminal na infância; risco de carcinoma hepatocelular (PFIC2, 3 e 4)	Variável; mais lenta em muitos pacientes; risco cardíaco e renal influencia a elegibilidade para transplante hepático
Manifestações extra-hepáticas	Variáveis conforme o subtipo (diarreia, perda auditiva, doença pancreática etc.)	Frequentes e multissistêmicas: alterações cardíacas, esqueléticas, oculares, faciais e renais
Risco de transplante	Elevado na infância (PFIC1, 2 e 5); mais tardio em PFIC3 e 4	Aproximadamente 60% necessitam transplante hepático; cerca de 40% alcançam a idade adulta com fígado nativo (Estudo GALA)
Manifestações de início na idade adulta	Sim: LPAC (Colelitíase associada ao gene ABCB4), ICP, Colestase Induzida por drogas, RIC, Colestase Criptogênica em Adultos e câncer hepatobiliar em portadores heterozigotos	Não existem variantes típicas de início na idade adulta; a doença é geralmente contínua desde a infância

GGT (Gamma-glutamil transferase); CHC (CARCINOMA HEPATOCELULAR); PFIC (Colestase intra-hepática familiar); LPAC (Colelitíase associada a baixos níveis de fosfolípidos); ICP (Colestase intra-hepática da gravidez); RIC/BRIC (Colestase intra-hepática recorrente).

3.2 DIAGNÓSTICO DA PFIC

O processo de diagnóstico começa com a observação clínica e a avaliação bioquímica. Níveis elevados de ácidos biliares séricos, acompanhados de GGT baixa ou normal (PFIC1, 2, 4, 5, 7, 10–12) ou GGT elevada (PFIC3, 6, 8, 9), fornecem a primeira orientação. A hiperbilirrubinemia conjugada e a FA elevada são comuns a todos os subtipos. A FA fica elevada nas PFIC2 e PFIC5. A coagulação é alterada na PFIC1 e na PFIC5 [13].

A biópsia hepática não é obrigatória. Deve ser considerada em pacientes com suspeita de PFIC quando a avaliação não invasiva, incluindo exames de imagem e laboratoriais, for inconclusiva. Ela desempenha um papel importante na investigação diagnóstica, ajudando a diferenciar os subtipos de

PFIC e a excluir outras causas de colestase intra-hepática, embora os achados histológicos, por si só, não sejam suficientes para um diagnóstico definitivo [15,16].

3.3 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

PFIC1: Colestase canalicular benigna sem inflamação; metaplasia biliar periportal; fibrose mínima na fase inicial; progressão para cirrose micronodular na segunda ou terceira década de vida.

PFIC2: Heterogeneidade morfológica; colestase canalicular da zona 3 com bile de cor cáqui; transformação em células gigantes (padrão de hepatite neonatal); fibrose centrilobular que evolui para fibrose em ponte/cirrose na primeira década de vida.

PFIC3: Fibrose portal e proliferação ductular genuína semelhante a obstrução biliar extra-hepática; cirrose biliar em estágio avançado.

PFIC9: Malformações da placa ductal; padrão de fibrose hepática congênita; proliferação dos ductos biliares com morfologia anormal.

A imuno-histoquímica para a expressão de BSEP e MDR3 é fundamental: a ausência de coloração canalicular para BSEP corrobora o diagnóstico de PFIC2, mas a coloração normal não o exclui (algumas mutações no ABCB11 afetam a função, embora preservem a síntese da proteína). A ausência de MDR3 corrobora o diagnóstico de PFIC3 [16]. Consulte o algoritmo de diagnóstico (Figura 1).

Algoritmo Diagnóstico para Colestase Genética

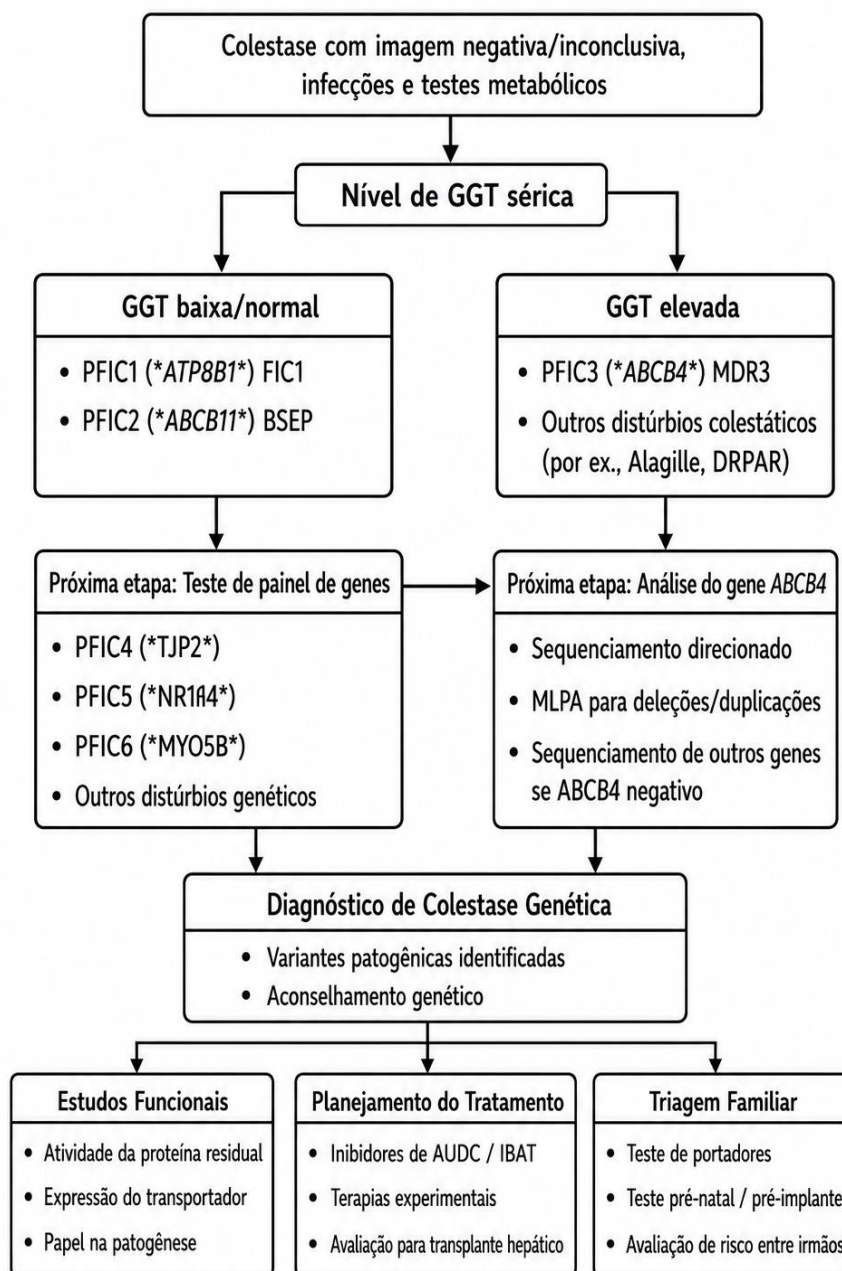


FIGURA 1: ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO PARA A COLESTASE GENÉTICA.

DRPAR: Doença Renal Policística Autossômica Recessiva; PFIC: Colestase intra-hepática familiar; GGT: gama-glutamil transferase; MLPA: Amplificação Multiplex por Sonda Dependente de Ligação; BSEP: bomba de exportação de sais biliares; MDR3: proteína de resistência a múltiplas drogas 3; AUDC: ácido ursodesoxicólico

3.4 TESTES GENÉTICOS

Os testes genéticos são fundamentais no algoritmo de diagnóstico em casos de suspeita de PFIC. Recomenda-se o uso de painéis de NGS direcionados como exames de primeira linha, com o sequenciamento de Sanger para confirmar variantes específicas. O WES é indicado quando os

resultados dos painéis são inconclusivos, enquanto o WGS é reservado para casos complexos ou para fins de pesquisa. O WES identifica uma etiologia monogênica em mais de 25% dos casos pediátricos de doença hepática previamente não diagnosticada [13].

É importante observar que um resultado negativo no teste genético não exclui a PFIC; portanto, o diagnóstico deve ser orientado pelo fenótipo clínico. Variantes de significado incerto (VUS) são comuns e, muitas vezes, exigem interpretação por meio de correlação clínico-genética e de estudos de segregação [2].

RECOMENDAÇÕES

1. Níveis normais de GGT, níveis elevados de ácidos biliares e prurido intenso devem levar ao diagnóstico de PFIC.
2. A biópsia hepática não é obrigatória para o diagnóstico.
3. A ausência de coloração canalicular para BSEP, confirmada por imuno-histoquímica, corrobora o diagnóstico de deficiência de BSEP. A coloração normal para BSEP não deve excluir o diagnóstico de deficiência de BSEP, uma vez que algumas mutações no ABCB11 podem afetar a funcionalidade da proteína, mas preservar sua síntese normal.
4. Deve-se realizar testes genéticos em todos os pacientes com suspeita de PFIC, utilizando o NGS como abordagem de primeira linha. Se os resultados forem negativos, recomenda-se realizar o WES. O WGS pode ser considerado em casos específicos ou complexos.
5. Devem ser realizadas investigações genéticas em parentes de primeiro grau do paciente com suspeita de PFIC.

4. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA SÍNDROME DE ALAGILLE

Os marcadores bioquímicos da ALGS incluem colestase com GGT elevada, colesterol elevado e escassez característica de ductos biliares na biópsia. A biópsia hepática não é rotineiramente necessária em casos de suspeita de ALGS quando as características clínicas e os testes genéticos são diagnósticos. Ela deve ser considerada em casos atípicos, quando os testes genéticos forem inconclusivos ou indisponíveis, ou para excluir causas alternativas de colestase [13,19]. Os exames de imagem frequentemente revelam um número reduzido de ductos biliares intra-hepáticos, morfologia hepática irregular e anomalias extra-hepáticas, como malformações cardíacas ou renais. Essas características bioquímicas, histológicas e de imagem fornecem uma base sólida para o diagnóstico diferencial [10].

RECOMENDAÇÕES

1. A presença de colestase crônica com GGT elevada, escassez de vias biliares e anormalidades no coração, na fisionomia, no esqueleto ou nos olhos são elementos diagnósticos para ALGS.

2. **Recomenda-se a realização de testes genéticos na suspeita de ALGS, começando pelo sequenciamento do *JAG1*, seguido pelo *NOTCH2*, e estendendo-se a painéis genéticos ou ao sequenciamento do exoma caso os resultados sejam negativos. Variantes patogênicas em *JAG1* (≈94%) e *NOTCH2* (≈2–3%) são consideradas diagnósticas.**
3. **Devem ser realizadas investigações genéticas em parentes de primeiro grau.**
4. **A biópsia hepática revela escassez de ductos biliares intra-hepáticos, mas isso pode depender da idade e nem sempre se manifesta precocemente.**
5. **Não se recomenda o uso rotineiro da biópsia hepática para estabelecer o diagnóstico, o prognóstico ou o tratamento da ALGS.**

4.1 ACOMPANHAMENTO E MONITORAMENTO

Pacientes com PFIC e ALGS necessitam de acompanhamento multidisciplinar ao longo da vida devido ao risco de doença hepática progressiva e de comprometimento multissistêmico. As estratégias de acompanhamento compartilham elementos comuns e devem incluir avaliação clínica regular do crescimento, do estado nutricional e dos sintomas colestáticos, bem como avaliações laboratoriais periódicas da função hepática, dos ácidos biliares, da coagulação e dos níveis de vitaminas lipossolúveis. Recomenda-se o uso de exames de imagem (por exemplo, ultrassom hepático) para detectar complicações, como fibrose, hipertensão portal e neoplasias hepatobiliares, quando indicados.

No entanto, é necessário considerar aspectos específicos de cada doença. Na PFIC, o acompanhamento concentra-se principalmente na progressão hepática e na resposta ao tratamento, enquanto, na ALGS, é essencial a avaliação sistemática do envolvimento extra-hepático, particularmente das manifestações cardiovasculares, renais e esqueléticas. As estratégias de acompanhamento devem ser individualizadas com base no genótipo e na gravidade da doença, e o tratamento deve ser conduzido preferencialmente em centros especializados [2,16].

RECOMENDAÇÕES

1. **A frequência dos acompanhamentos é normalmente de 3 a 6 meses na infância e, posteriormente, pelo menos uma vez por ano; com maior frequência se a colestase for grave.**
2. **Monitoramento da bilirrubina, das enzimas hepáticas, da razão normalizada internacional (RNI), da albumina, do colesterol, do crescimento e da nutrição.**
3. **Deve-se realizar uma avaliação regular da gravidade do prurido, da hipertensão portal e da insuficiência hepática, uma vez que esses fatores podem indicar a necessidade de TH. O risco é maior na ALGS com icterícia colestática neonatal ou bilirrubina total $\geq 5\text{--}10$ mg/dL na primeira infância.**
4. **Os pacientes devem ser encaminhados a um centro pediátrico especializado em doenças hepáticas.**

5. Os bebês devem receber fórmulas que contenham grandes quantidades de triglicerídeos de cadeia média.
6. Os níveis de vitaminas lipossolúveis devem ser monitorados regularmente. Deve-se iniciar precocemente a suplementação com as vitaminas A, D, E e K.
7. A vigilância regular do CHC deve ser iniciada logo após o diagnóstico, especialmente na PFIC2.
8. Recomenda-se a avaliação para transplante na ALGS em casos de prurido intratável, atraso no crescimento, descompensação ou complicações decorrentes da hipertensão portal; apenas cerca de 40% dos pacientes chegam à idade adulta com o fígado nativo.

5. TRATAMENTO

5.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O AUDC é a terapia de primeira linha para todos os subtipos de PFIC. Dois terços dos pacientes com PFIC3 que apresentam pelo menos uma variante missense e expressão canalicular positiva do MDR3 respondem bem ao tratamento. Pacientes com variantes nulas (sem expressão da proteína MDR3) não respondem. O AUDC está aprovado na França apenas para o tratamento da PFIC3; a EMA ainda não o aprovou para outros subtipos de PFIC [16,20]. Agentes antipruriginosos, como a rifampicina, a colestiramina e a naltrexona, são utilizados como coadjuvantes no controle do prurido, com eficácia variável e, muitas vezes, incompleta [16].

Os inibidores do IBAT representam um importante avanço terapêutico recente no tratamento das doenças colestáticas. O odevixibat, o primeiro agente desta classe aprovado pela EMA em 2021 para pacientes com PFIC com idade ≥ 6 meses, é um inibidor oral seletivo e reversível do transportador de ácidos biliares que interrompe a circulação entero-hepática, reduzindo os níveis séricos de ácidos biliares e melhorando o prurido. A eficácia foi demonstrada em PFIC1, PFIC2, PFIC4 e PFIC9 [16,21]. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, mesmo antes da confirmação genética em casos de suspeita de PFIC, de preferência sob supervisão de um especialista. Os dados de longo prazo sobre a modificação da doença (adiamento do TH, progressão da fibrose e redução do risco de câncer) ainda estão em desenvolvimento. O odevixibat foi aprovado no Brasil em 2023 e atualmente é indicado para o tratamento da PFIC em pacientes com idade ≥ 6 meses e para o prurido colestático na ALGS em pacientes com idade ≥ 12 meses [22].

O maralixibat, outro inibidor do IBAT, foi aprovado para o tratamento da ALGS e está sendo estudado no contexto da PFIC (no ensaio MARCH-PFIC). Demonstrou-se que ele reduz significativamente o prurido e os níveis séricos de bilirrubina em pacientes com ALGS [19]. O 4-fenilbutirato (4-PB) é uma terapia emergente que pode aumentar a expressão e o transporte de proteínas canaliculares, potencialmente melhorando o fluxo biliar e o prurido em determinados subtipos de PFIC, embora as evidências ainda sejam limitadas [16].

A plasmaférese terapêutica tem sido estudada como terapia de resgate em doenças colestáticas graves, particularmente na colestase intra-hepática aguda desencadeada por fatores como medicamentos ou gravidez. Seu papel ainda é limitado, e a possível integração com terapias mais recentes, como os inibidores do IBAT, continua sendo investigada [16].

5.2 DESVIO BILIAR CIRÚRGICO (DBC)

O desvio biliar parcial, externo ou interno, reduz o reservatório de ácidos biliares ao interromper a circulação entero-hepática, sendo uma opção terapêutica consolidada em pacientes com PFIC1 e PFIC2 refratários à terapia medicamentosa e que ainda não são candidatos ao TH. Foi relatada melhora clínica, particularmente no prurido e nos marcadores bioquímicos, em uma proporção significativa de pacientes, embora as taxas de resposta variem entre os estudos [23]. A derivação biliar é geralmente ineficaz na PFIC3, o que reflete a fisiopatologia subjacente distinta [24]. A colecistocolostomia e outras técnicas de desvio biliar têm apresentado taxas de sobrevida de até 81,1% em pacientes sem cirrose [25].

RECOMENDAÇÕES PARA PFIC1 E PFIC2:

1. Os inibidores do IBAT devem ser considerados o tratamento de primeira linha para o prurido moderado a grave.
2. O DBC pode ser considerado uma alternativa não farmacológica antes do desenvolvimento de fibrose avançada ou de cirrose.
3. Recomenda-se o monitoramento dos ácidos biliares, uma vez que estão associados à resposta ao prurido e aos desfechos.

RECOMENDAÇÕES PARA O PFIC3:

1. O tratamento com AUDC é recomendado para pessoas com pelo menos uma variante missense no gene ABCB4 (PFIC3) e fenótipo clínico.
2. Foi relatada uma resposta parcial ao AUDC em pacientes com variantes genéticas bialélicas dos genes MDR3/ABCB4 que causam truncamento da proteína; portanto, o uso do AUDC pode ser considerado.

RECOMENDAÇÕES PARA A ALGS:

1. Quando disponível, o tratamento com inibidores do IBAT deve ser oferecido a pacientes com ALGS e prurido colestático.
2. As estatinas não são indicadas rotineiramente na ALGS e devem ser consideradas apenas em pacientes com hipercolesterolemia persistente associada a risco cardiovascular elevado.

5.4. PROGNÓSTICO DA DOENÇA EM ESTÁGIO AVANÇADO

O prognóstico das doenças colestáticas genéticas raras melhorou significativamente nas últimas décadas. O TH continua sendo um tratamento que salva vidas em crianças com insuficiência hepática aguda ou crônica, embora acarrete riscos ao longo da vida, incluindo falha do enxerto, rejeição, complicações biliares e vasculares, além de efeitos adversos da imunossupressão, como infecções, atraso no crescimento, neoplasias malignas e doença renal crônica [26]. O acesso ao TH também é limitado pela disponibilidade de órgãos e pelas disparidades regionais. Os resultados em crianças com ALGS têm melhorado ao longo do tempo [10,26]. No entanto, o caráter multissistêmico da doença, especialmente o envolvimento grave dos sistemas cardíacos, vasculares ou renais, pode afetar a elegibilidade para transplante, aumentar o risco cirúrgico e exigir estratégias de tratamento individualizadas.

RECOMENDAÇÕES

1. O TH deve ser considerado no tratamento da doença hepática em estágio terminal causada por PFIC1 ou PFIC2.
2. Em pacientes com deficiência de BSEP (PFIC2), o TH deve ser indicado para aqueles que desenvolvem doença hepática em estágio terminal ou CHC; é necessário monitorar a recorrência pós-transplante.
3. O TH deve ser indicado para crianças com deficiência de MDR3 (PFIC3) e doença hepática em estágio terminal, hipertensão portal, insuficiência hepática, prurido refratário ou CHC.
4. A avaliação da relação risco-benefício deve ser ponderada antes do TH em pacientes com PFIC1, uma vez que a esteatose do enxerto é quase universal e a diarreia e outros sintomas extra-hepáticos podem agravar-se significativamente.
5. O TH é indicado na ALGS para doença hepática em estágio terminal, prurido refratário ou complicações da hipertensão portal, sendo obrigatória a avaliação do envolvimento extra-hepático para orientar a elegibilidade ao transplante.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Clinics in Liver Disease 2018;22:657–69. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.003>.
- [2] Vitale G, Sciveres M, Mandato C, d'Adamo AP, Di Giorgio A. Genotypes and different clinical variants between children and adults in progressive familial intrahepatic cholestasis: a state-of-the-art review. Orphanet J Rare Dis 2025;20:80. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03599-2>.
- [3] Thompson RJ, Miethke AG, Gonzales E, Kamath BM, Mogul DB, Nunes T, et al. Improvements in Pruritus After Maralixibat Treatment Are Associated with Improved Health-Related Quality of Life for Patients with Cholestatic Liver Disease. Frontline Gastroenterol 2025;16:A35. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2025-bspghan.50>.
- [4] Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:1. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-1>.
- [5] Alam S, Lal BB. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies. World J Hepatol 2022;14:98–118. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.98>.

- [6] van der Woerd WL, Houwen RH, van de Graaf SF. Current and future therapies for inherited cholestatic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2017;23:763–75. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.763>.
- [7] Reichert M, Lammert F. ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. *Semin Liver Dis* 2018;38:299–307. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667299>.
- [8] Khabou B, Mahjoub B, Barbu V, Balhoudi N, Wardani A, Sfar MT, et al. Phenotypic variability in Tunisian PFIC3 patients harboring a complex genotype with a differential clinical outcome of UDCA treatment. *Clinica Chimica Acta* 2018;486:122–8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.07.035>.
- [9] Vitale G, Gitto S, Vukotic R, Raimondi F, Andreone P. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Dig Liver Dis* 2019;51:922–33. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.04.013>.
- [10] Vandriel SM, Li L, She H, Wang J, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology* 2023;77:512–29. <https://doi.org/10.1002/hep.32761>.
- [11] Sharma P, Abbey D. Alagille Syndrome: Unraveling the Complexities of Genotype–Phenotype Relationships and Exploring Avenues for Improved Diagnosis and Treatment. *Cell Biology International* 2025;49:435–71. <https://doi.org/10.1002/cbin.70009>.
- [12] McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, et al. *NOTCH2* Mutations Cause Alagille Syndrome, a Heterogeneous Disorder of the Notch Signaling Pathway. *The American Journal of Human Genetics* 2006;79:169–73. <https://doi.org/10.1086/505332>.
- [13] McKiernan P, Bernabeu JQ, Girard M, Indolfi G, Lurz E, Trivedi P. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP Reports* 2024;6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100949>.
- [14] Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:255. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01884-4>.
- [15] A Siddiqi I, Tadi P. *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- [16] Verkade HJ, Felzen A, Keitel V, Thompson R, Gonzales E, Strnad P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2024;81:303–25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.006>.
- [17] D’Antiga L, Miethke A, Mogul D, Nunes T, Garner W, Vig P, et al. Maralixibat leads to significant reductions in bilirubin for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: data from MARCH-PFIC. *J Hepatol* 2023;78:S61. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(23\)00526-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(23)00526-3).
- [18] Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL, Leonard LD, Gerfen J, Krantz ID, et al. Renal Anomalies in Alagille Syndrome: A Disease-Defining Feature. *Am J Med Genet A* 2012;0:85–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34369>.
- [19] Kamath BM, Goldstein A, Howard R, Garner W, Marden J, Billmyer E, et al. Response to treatment with maralixibat in Alagille syndrome is associated with improved health-related quality of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;74:776–7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003446>.
- [20] Gonzales E, Gardin A, Almes M, Darmellah-Remil A, Seguin H, Mussini C, et al. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. *JHEP Reports* 2023;5:100844. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100844>.
- [21] Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2022;7:830–42. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00093-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00093-0).
- [22] Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Baumann U, Bufler P, Cananzi M, et al. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2024;9:632–45. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00074-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00074-8).
- [23] Bolia R, Goel AD, Sharma V, Srivastava A. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2022;16:163–72. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2032660>.
- [24] Verkade HJ, Thompson RJ, Arnell H, Fischler B, Gillberg P-G, Mattsson JP, et al. Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2020;71:176–83. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002789>.

- [25] Li Q, Chong C, Sun R, Yin T, Huang T, Diao M, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatr Surg Int* 2021;37:723–30. <https://doi.org/10.1007/s00383-021-04871-9>.
- [26] Cheng K, Rosenthal P. Diagnosis and management of Alagille and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology Communications* 2023;7. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000314>.

1. INTRODUÇÃO

A colestase genética em adultos abrange um espectro heterogêneo de doenças, incluindo a colestase intra-hepática familiar progressiva de início na idade adulta (aoPFIC), a colestase intra-hepática benigna recorrente (BRIC), recentemente redefinida como colestase intra-hepática recorrente (RIC), a LPAC, a CIHG, e a ALGS. Essas condições compartilham mutações subjacentes em genes envolvidos no transporte hepatobiliar e na homeostase dos ácidos biliares [1].

Até o momento, pelo menos 13 genes estão associados à PFIC em populações pediátricas (ver a seção “Colestase em crianças”). No entanto, um número mais restrito de loci — particularmente ATP8B1, ABCB11 e ABCB4 — está associado a quadros de PFIC ou RIC de início na idade adulta, bem como à CIHG e à LPAC. Outros genes, incluindo TJP2, NR1H4 e MYO5B, também foram descritos em adultos, embora sejam identificados com menor frequência. A ALGS, por outro lado, é uma doença multissistêmica causada por defeitos na via de sinalização NOTCH e impulsionada por mutações nos genes JAG1 ou NOTCH2 [1–3]. Esses genes são essenciais para o transporte de ácidos biliares e para a manutenção da homeostase hepatobiliar (Tabela 1).

TABELA 1: PRINCIPAIS GENES, PROTEÍNAS E SINAIS CLÍNICOS ENVOLVIDOS NAS DOENÇAS COLESTÁTICAS DE INÍCIO NA IDADE ADULTA.

Gene	Proteína / Função	Fenótipo típico do adulto	Padrão GGT	Principais sinais clínicos
ABCB4	MDR3, transportador de fosfatidilcolina (segrega fosfolípidos para a bile)	PFIC3, síndrome LPAC, CIHG	Nível elevado de GGT	Cálculos biliares recorrentes antes dos 40 anos, sintomas após a colecistectomia, histórico familiar
ABCB11	A BSEP exporta ácidos biliares dos hepatócitos	PFIC2, BRIC2, colestase crônica, suscetibilidade à colestase induzida por medicamentos, CIHG	GGT baixa ou normal	Prurido episódico e icterícia, fatores desencadeantes (gravidez, medicamentos)
ATP8B1	A fosfolipase FIC1 é responsável pela manutenção da estabilidade da membrana canalicular	PFIC1, BRIC1, colestase crônica com baixos níveis de GGT	GGT baixa	Ataques colestáticos recorrentes com remissão completa
TJP2	A proteína de junção estreita 2 regula as junções canaliculares dos hepatócitos	Colestase crônica, ocasionalmente doença semelhante à PFIC em adultos (PFIC4)	GGT baixa ou normal	Fibrose precoce, possível risco de CHC
JAG1 / NOTCH2	Via de sinalização Notch que controla o desenvolvimento dos ductos biliares	Variantes leves da síndrome de Alagille que se manifestam na idade adulta	Nível elevado de GGT	Insuficiência dos ductos biliares, cardiopatias congênitas, traços faciais característicos

MDR3: Proteína de resistência a múltiplas drogas 3; GGT: gama-glutamil transferase; PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva; BSEP: bomba de exportação de sais biliares; BRIC: colestase intra-hepática benigna recorrente; CHC: carcinoma hepatocelular.

Na população pediátrica, a colestase genética está geralmente associada a variantes truncantes bialélicas, que causam uma doença grave de início precoce. Em adultos, no entanto, as formas de início tardio estão mais frequentemente associadas a variantes missense heterozigotas, observadas em fenótipos menos graves. Em contrapartida, a correlação genótipo-fenótipo na ALGS continua mal definida, com acentuada variabilidade clínica, apesar de alterações genéticas semelhantes [3–5].

A colestase genética em adultos e a doença de início tardio em crianças ou adolescentes frequentemente resultam da interação entre uma ou mais variantes genéticas e fatores ambientais, tais como medicamentos, gravidez, infecções, doenças hepáticas autoimunes ou outras causas adquiridas relacionadas à doença hepática [2,3]. Deve-se suspeitar de causas genéticas na colestase em adultos em casos de colestase recorrente ou persistente de origem desconhecida, especialmente quando há histórico pessoal ou familiar de doença hepática, incluindo CIHG, LPAC ou cirrose criptogênica [2]. A investigação diagnóstica deve, em primeiro lugar, excluir causas comuns, como a CBP, a CEP e a lesão hepática induzida por drogas (DILI). Quando a etiologia permanecer incerta, devem ser realizados biópsia hepática e/ou exames genéticos [1].

2. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA

A colestase genética é cada vez mais reconhecida em adultos com colestase de causa desconhecida, embora os dados de prevalência na população continuem limitados [6]. A maior parte das evidências sobre a aoPFIC provém de testes genéticos realizados em pacientes com doença hepática colestática idiopática, nos quais são identificadas variantes patogênicas nos genes *ATP8B1*, *ABCB11* e *ABCB4* em aproximadamente 18% a 34% dos casos [7–10]. Em coortes maiores de pacientes da Alemanha e do Reino Unido, entre 10% e 30% dos indivíduos com doença hepática colestática de causa desconhecida apresentam mutações nos genes *ATP8B1*, *ABCB11* e *ABCB4* [11,12]. Um estudo brasileiro recente avaliou a frequência da aoPFIC em 65 pacientes com colestase de causa desconhecida. A maioria dos pacientes apresentava doença hepática colestática crônica, e 20 tinham cirrose, dos quais metade necessitava de TH. A análise genética identificou 28 variantes nos genes *ABCB4* e *ABCB11*, predominantemente na forma heterozigótica. Notavelmente, apenas 61% dessas variantes haviam sido descritas previamente, e a maioria foi classificada como patogênica ou possivelmente patogênica [13].

No que diz respeito à frequência das doenças colestáticas genéticas em adultos, a ALGS é rara (1 em cada 30.000 a 70.000 nascidos vivos), e os casos em adultos geralmente resultam de acompanhamento de longo prazo [1,14]. A CIHG, por outro lado, é mais comum (0,3–5,6%) e multifatorial, com um subgrupo associado a variantes dos genes *ABCB11* e *ABCB4*, particularmente em casos graves ou de início precoce [3]. A síndrome de LPAC, ligada ao *ABCB4*, é responsável por aproximadamente 1% dos casos de colelitíase sintomática em adultos [15,16]. Acredita-se que a RIC, anteriormente denominada BRIC, seja rara, e que, até o momento, foram publicados apenas pequenas séries de pacientes e relatos de casos [3,17].

Apesar de sua baixa prevalência, as doenças colestáticas genéticas em adultos apresentam grande impacto para a saúde pública, frequentemente evoluindo para cirrose e para transplante. Estudos sobre PFIC e ALGS em adultos indicam que o subdiagnóstico contribui para o atraso no tratamento, o aumento da utilização dos serviços de saúde, a maior demanda por transplantes e um comprometimento significativo da qualidade de vida [18,19].

Evidências recentes sugerem que a DILI de apresentação em adultos pode estar associada a variantes envolvidas na colestase genética. Nesse contexto, tem-se proposto a realização de testes genéticos em casos selecionados de DILI colestática em adultos, especialmente quando recorrente ou grave [16].

A colestase genética em adultos resulta da interação entre a suscetibilidade genética e fatores desencadeantes, como gravidez, hormônios, medicamentos e estresse biliar, modulados por fatores como sexo e idade [1,5,18]. Os fatores de risco, variantes genéticas e mecanismos envolvidos na colestase genética em adultos, estão resumidos na Tabela 2.

TABELA 2: FATORES DE RISCO E MECANISMOS ENVOLVIDOS NA COLESTASE GENÉTICA EM ADULTOS.

Condição	Gene(s)	Principal mecanismo genético	Principais fatores desencadeantes e de risco em adultos
Colestase relacionada ao ABCB4 (deficiência de MDR3)	ABCB4	Alteração na secreção de fosfatidilcolina → bile tóxica que danifica os ductos biliares	Sexo feminino, gravidez, exposição ao estrogênio, cálculos biliares ou microlitíase, histórico familiar de cálculos biliares, colecistectomia com sintomas persistentes
RIC1 / RIC2	ATP8B1, ABCB11	Secreção biliar canalicular deficiente → colestase episódica	Infecções, alterações hormonais (gravidez), estresse ou doenças sistêmicas, medicamentos hepatotóxicos
ALGS (variantes leves na idade adulta)	JAG1, NOTCH2	Desenvolvimento anormal dos ductos biliares (escassez de ductos)	Predisposição congênita (fator primário); lesões hepáticas secundárias (esteatose hepática, álcool, hepatite viral) podem desencadear a colestase
CIHG	Frequentemente, variantes dos genes ABCB4, ABCB11 e ATP8B1	Comprometimento da secreção de ácidos biliares induzido por hormônios em indivíduos geneticamente predispostos	Níveis elevados de estrogênio, gravidez múltipla, CIHG prévia, histórico familiar de CIHG, variantes genéticas em transportadores subjacentes (ABCB4, ABCB11)
Síndrome de LPAC	ABCB4	Secreção deficiente de fosfolípidos biliares → cristalização do colesterol e microlitíase	Cálculos biliares antes dos 40 anos, sintomas persistentes após a colecistectomia, sexo feminino, histórico pessoal ou familiar de CIHG, histórico familiar de colelitíase
Espectro da PFIC (fenótipos leves em adultos)	ATP8B1, ABCB11, ABCB4	Defeitos graves na secreção biliar canalicular (saís biliares ou fosfolípidos)	Variantes patogênicas subjacentes, exposição hormonal, inibição de transportadores induzida por medicamentos, gravidez

ALGS- Síndrome Alagille; RIC: colestase intra-hepática recorrente; PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva; LPAC: colelitíase associada a baixos níveis de fosfolípidos; CHIG: colestase intra-hepática da gravidez.

3. DIAGNÓSTICO DA PFIC DE INÍCIO NA IDADE ADULTA

Ao contrário da forma pediátrica clássica, que frequentemente evolui rapidamente para doença hepática em estágio terminal, a aoPFIC apresenta um espectro clínico mais amplo e variável. Os adultos, particularmente aqueles com variantes do ABCB4, geralmente apresentam colestase crônica criptogênica, caracterizada por alterações persistentes das enzimas hepáticas, fadiga e prurido menos frequentes, que evoluem para fibrose e cirrose. No Brasil, a aoPFIC se apresenta comumente como doença hepática crônica de progressão lenta, frequentemente necessitando de TH [13]. Os pacientes são predominantemente mulheres jovens (20–30 anos) ou indivíduos em transição para a idade adulta, e há histórico pessoal ou familiar relevante (por exemplo, CIHG, LPAC ou doença hepática crônica) em aproximadamente dois terços dos casos. O prurido é menos proeminente do que na PFIC pediátrica, ocorrendo em menos da metade dos pacientes, o que ressalta ainda mais o fenótipo atenuado e variável da doença de início na idade adulta. A maioria dos casos brasileiros está associada a variantes do ABCB4 (aoPFIC3), enquanto uma minoria envolve o ABCB11 (aoPFIC2, Tabela 3).

TABELA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE PACIENTES BRASILEIROS COM AOPFIC.

Dados clínicos e laboratoriais	
Sexo feminino	62%
Idade média no momento da consulta (anos)	27 ± 13
Pressão arterial elevada prévia em mulheres	25%
Sinais precoces da síndrome da LPAC	45%
Histórico familiar de doença hepática	28%
Histórico pessoal ou familiar de doença hepática crônica colestática	65%
Sinais e sintomas na consulta	
Prurido	43%
Icterícia	52%
Fadiga	23%
Sinais e sintomas ao diagnóstico	
RIC	12%
Doença hepática crônica	88%
Cirrose	31%
Carcinoma hepatocelular	3%
Transplante hepático	15%
Resultados laboratoriais ao diagnóstico	
AST (x LSN)	3,6 (0,8-17,4)
ALT (x LSN)	4,2 (0,6-25,1)
ALP (x LSN)	2,2 (0,5-11,5)
GGT (x LSN)	4,2 (0,2-48,1)
Bilirrubina (x LSN)	1,1 (0,3-31,0)

CIHG, colestase intra-hepática da gravidez; LPAC, colelitíase associada a baixos níveis de fosfolípidos; RIC, colestase intra-hepática recorrente; x LSN, número de vezes acima do limite superior normal; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transferase; ALT, alanina aminotransferase.

A colestase genética está associada a um risco aumentado de câncer primário de fígado. As variantes do ABCB11 (deficiência de BSEP) estão fortemente associadas ao CHC, mesmo na ausência de cirrose, enquanto as variantes do ABCB4 (deficiência de MDR3) predispoem tanto ao CHC quanto ao CCA devido à lesão biliar crônica.

Devido à sobreposição fenotípica e à complexidade clínica, o diagnóstico da colestase genética de início na idade adulta requer uma abordagem sistemática e multidisciplinar que integre dados clínicos, bioquímicos, histológicos e genéticos. Deve-se suspeitar de aoPFIC em pacientes com colestase crônica ou RIC, com alterações persistentes das enzimas hepáticas, após a exclusão de obstrução biliar, CBP e CEP por meio de exames de imagem, sorologia e histologia sem diagnóstico. O teste genético com painéis de sequenciamento de nova geração, que incluem **ATP8B1**, **ABCB11**, **ABCB4**, **MYO5B**, **TJP2** e **NR1H4**, é essencial para a confirmação, particularmente na presença de homozigose, heterozigose composta ou heterozigose para variantes patogênicas ou possivelmente patogênicas. No entanto, um resultado negativo ou uma VUS não exclui o diagnóstico, e o sequenciamento do exoma ou do genoma completo deve ser considerado em casos com base na suspeita clínica.

Variantes inicialmente classificadas como VUS podem ser reclassificadas como patogênicas após estudos funcionais e de segregação. Em uma coorte brasileira de aoPFIC, 43% dos pacientes apresentavam VUS, notadamente a variante Ala934Thr, que parece ser mais prevalente em indivíduos de ascendência africana [13]. Quando os testes genéticos identificam apenas VUS ou nenhuma variante, o diagnóstico de aoPFIC deve ser interpretado com cautela, sendo recomendável recorrer ao julgamento clínico de um especialista ou a uma consulta genética para confirmar ou excluir a colestase genética.

3.1. TRATAMENTO DA PFIC DE INÍCIO NA IDADE ADULTA

O tratamento da aoPFIC requer uma abordagem multidisciplinar que integre o genótipo à avaliação clínica e histopatológica, com foco no controle dos sintomas e das complicações da doença hepática avançada. As evidências para terapias modificadoras da doença permanecem limitadas. O AUDC é amplamente utilizado como terapia de primeira linha e é particularmente eficaz em pacientes com variantes do **ABCB4**, reduzindo a toxicidade biliar. Já pacientes com variantes do **ABCB11** também podem responder; o prurido é frequentemente melhor controlado com rifampicina, que pode aumentar o transporte mediado pela bomba de efluxo de sais biliares em variantes missense selecionadas.

Os inibidores do IBAT, como o odevixibat e o maralixibat, representam um importante avanço terapêutico no manejo do prurido colestático na PFIC pediátrica e adulta. Ao interromper a circulação entero-hepática dos ácidos biliares, os inibidores reduziram significativamente os níveis séricos desses ácidos e aliviaram o prurido. Dados preliminares sugerem melhora da sobrevida no transplante hepático nativo para PFIC pediátrica, e seu uso está se expandindo para fenótipos em adultos. No Brasil, o odevixibat é aprovado para o tratamento da PFIC em pacientes com 6 meses de idade ou mais. Antes dos inibidores dos IBATs, a derivação biliar era utilizada no prurido refratário em crianças, embora seu papel em adultos permaneça incerto. O TH continua sendo o tratamento definitivo para a cirrose descompensada, prurido refratário ou neoplasia hepatobiliar. Recomenda-se a vigilância do CHC, particularmente em pacientes com variantes dos genes **ABCB11** e **ABCB4**, utilizando ultrassom e AFP anualmente na ausência de cirrose e a cada seis meses na presença de cirrose.

RECOMENDAÇÕES

1. Deve-se suspeitar de aoPFIC em pacientes com colestase crônica inexplicável, após a exclusão da CBP e da CEP.
2. Ao contrário da PFIC clássica, o prurido e a fadiga são ausentes em muitos pacientes com aoPFIC, e não devem atrasar a avaliação diagnóstica nem a realização de testes genéticos.
3. Em pacientes brasileiros com aoPFIC, predominam as variantes do **ABCB4** (PFIC3) e, com menor frequência, do **ABCB11** (PFIC2); portanto, os painéis de NGS devem incluir, no mínimo, esses genes nos testes genéticos.
4. Os testes genéticos desempenham um papel fundamental no diagnóstico da aoPFIC, especialmente quando são identificadas variantes patogênicas ou possivelmente patogênicas.
5. Na ausência de variantes patogênicas ou na presença de VUS, o diagnóstico de aoPFIC deve ser reavaliado por meio de consulta a um especialista em genética.
6. O AUDC é o tratamento de primeira linha para a aoPFIC, especialmente em pacientes com variantes do **ABCB4** (PFIC3), enquanto a rifampicina pode ser mais eficaz no controle do prurido em indivíduos com variantes do **ABCB11** (PFIC2).
7. Os inibidores do IBAT são mais eficazes no tratamento do prurido em diferentes tipos de aoPFIC e devem ser utilizados em pacientes com resposta inadequada ao tratamento.
8. O TH deve ser considerado em pacientes com cirrose descompensada, CHC em estágio inicial ou prurido refratário.

4. DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE ALAGILLE EM ADULTOS

A síndrome de Alagille é uma doença genética multissistêmica caracterizada por doença hepática colestática e envolvimento extra-hepático. Embora tradicionalmente considerada uma condição pediátrica, o aprimoramento das terapias e dos resultados dos transplantes levou a um aumento da sobrevida até a idade adulta, exigindo maior conscientização por parte dos médicos que atendem a população adulta [19,20]. A ALGS é causada principalmente por mutações no **JAG1** e, menos frequentemente, no **NOTCH2**. É caracterizada por herança autossômica dominante, alta taxa de variantes *de novo* e marcante variabilidade fenotípica.

Ao contrário das formas que se manifestam na infância, a ALGS em adultos apresenta um fenótipo mais amplo e, muitas vezes, mais brando, com penetração incompleta da doença ou manifestações de início tardio, que vão desde anormalidades bioquímicas assintomáticas até colestase progressiva, cirrose, hipertensão portal e neoplasias hepatobiliares [19,20]. Alguns pacientes com mutações patogênicas podem permanecer assintomáticos ou apresentar manifestações da doença apenas quando expostos a fatores de estresse ambientais, como medicamentos, gravidez ou outras doenças sistêmicas. As manifestações extra-hepáticas podem persistir, progredir ou tornar-se clinicamente importantes ao longo da vida, refletindo penetrância incompleta e expressividade variável (Tabela 4).

TABELA 4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS À SÍNDROME DE ALAGILLE NA IDADE ADULTA.

Órgão acometido	Manifestações clínicas
Envolvimento hepático (95%)	Colestase, prurido intratável, xantomas, icterícia, hiperbilirrubinemia, cirrose (ductopenia), aumento do risco de carcinoma hepatocelular
Envolvimento cardíaco (94%)	Estenose da artéria pulmonar periférica (67%), tetralogia de Fallot, atresia pulmonar,estenose aórtica, coarctação da aorta
Características faciais (88%)	Rosto triangular invertido, testa proeminente, olhos encovados com hipertelorismo, nariz reto com ponta bulbosa, queixo pontudo (as características mudam na idade adulta)
Características oculares (74%)	Embriotóxico posterior (51%), anomalias na cabeça do nervo óptico, retinopatia pigmentária
Envolvimento vertebral (49%)	Vértebras em forma de borboleta (44%), hemivértebras, fraturas patológicas
Envolvimento renal (41%)	Displasia renal (59%), acidose tubular renal, hipertensão
Anomalias vasculares (6%)	Aneurismas cerebrais, estenose da artéria renal, doença de Moyamoya
Outras funcionalidades	Retardo de crescimento/baixa estatura (70%), imunodeficiência, infecções recorrentes, insuficiência pancreática

A colestase é a manifestação hepática mais comum, observada em aproximadamente 95% dos pacientes com ALGS. O prurido é o principal sintoma e uma indicação frequente para o TH; icterícia, xantomas e deficiências de vitaminas lipossolúveis são comuns. Uma proporção significativa de pacientes (59,7%) necessita de transplante ou apresenta mortalidade até os 18 anos de idade, embora alguns cheguem à idade adulta com o fígado nativo. O CHC pode ocorrer mesmo sem cirrose e com níveis normais de AFP. Dada essa heterogeneidade e o potencial de apresentações atípicas ou de início tardio, uma abordagem diagnóstica sistemática é essencial para a identificação precisa em adultos [19,20].

4.1 TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ALAGILLE EM ADULTOS

O tratamento da ALGS em adultos é multifacetado, com foco no controle dos sintomas, na redução da progressão da doença, no manejo das complicações e na vigilância de neoplasias hepatobiliares, o que exige uma abordagem multidisciplinar [19,20]. O AUDC é comumente utilizado como terapia de primeira linha, embora sua eficácia seja variável. Em contrapartida, os inibidores do IBAT, incluindo o odevixibat e o maralixibat [21,22], demonstraram eficácia superior no controle do prurido e estão se tornando a terapia padrão para o tratamento sintomático da ALGS, embora, atualmente, apenas o odevixibat esteja aprovado no Brasil. Outros agentes usados fora da indicação aprovada (colestiramina, rifampicina, naltrexona) apresentam evidências limitadas de benefícios. O tratamento também inclui a

suplementação de vitaminas lipossolúveis, particularmente a vitamina D, e a otimização nutricional, especialmente em pacientes com atraso no crescimento ou desnutrição [23]. O TH continua sendo o tratamento definitivo para cirrose descompensada, prurido refratário ou neoplasias malignas hepatobiliares [24].

RECOMENDAÇÕES

1. O diagnóstico da ALGS baseia-se em critérios clínicos, laboratoriais e de imagem; os testes genéticos são reservados para casos de dúvida.
2. O tratamento da ALGS requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo as especialidades relevantes, conforme necessário.
3. O curso da doença costuma ser progressivo, com risco aumentado de CHC mesmo na ausência de cirrose; recomenda-se a vigilância da hipertensão portal e do CHC.
4. O prurido afeta significativamente a qualidade de vida; deve-se considerar o uso de AUDC, mas os inibidores do IBAT são mais eficazes e devem ser utilizados em casos difíceis de tratar.
5. O TH deve ser considerado em pacientes com cirrose descompensada, CHC em estágio inicial ou prurido refratário.

5. DIAGNÓSTICO DA COLESTASE INTRA-HEPÁTICA RECORRENTE (RIC)

A colestase intra-hepática recorrente é uma doença autossômica recessiva com penetrância variável. A doença geralmente se manifesta durante a adolescência ou no início da idade adulta, embora a idade da primeira manifestação varie amplamente, de 1 a 59 anos [3]. A RIC2 (BRIC2) tende a manifestar-se mais cedo do que a RIC1 (BRIC1). Os episódios clínicos caracterizam-se por crises recorrentes de icterícia de duração variável (de dias a anos), acompanhadas de prurido intenso, bem como de náuseas, vômitos, perda de peso e esteatorreia [25,26].

Durante as crises, os resultados laboratoriais incluem níveis elevados de ácidos biliares séricos, com ou sem hiperbilirrubinemia, e aumento da FA, enquanto a GGT e as transaminases geralmente se mantêm normais ou apresentam leve aumento; os parâmetros voltam ao normal entre os episódios, e podem se repetir ao longo de semanas ou anos [26,27]. As crises podem ocorrer devido a medicamentos ou infecções, embora muitas vezes não se identifique um fator desencadeante claro [28].

A RIC1 pode apresentar manifestações extra-hepáticas, como pancreatite, diarreia e perda auditiva, refletindo a expressão do *ATP8B1* no pâncreas, no intestino e na cóclea. A colelitíase tem sido relatada em mais de 60% dos pacientes com RIC2 [29]. Durante as crises, a avaliação deve excluir as causas comuns de colestase. Recomenda-se a realização de biópsia hepática e/ou de testes genéticos quando

a etiologia permanecer incerta. A avaliação histológica durante os episódios colestáticos geralmente revela colestase hepatocanicular na ausência de fibrose, enquanto a imuno-histoquímica apresenta utilidade diagnóstica limitada, uma vez que a expressão da BSEP é preservada [2].

Antes dos testes genéticos se tornarem amplamente disponíveis, foram propostos seis critérios diagnósticos para a RIC, incluindo: (i). colestase recorrente com prurido; (ii). pelo menos dois episódios de icterícia separados por intervalos assintomáticos; (iii). evidência laboratorial de colestase intra-hepática; (iv). exames de imagem biliar normais; (v). colestase centrolobular na biópsia durante os surtos; (vi). exclusão de outras causas. Esses critérios continuam úteis quando os testes genéticos não estão disponíveis [25].

O diagnóstico definitivo requer a identificação de mutações nos genes *ATP8B1* ou *ABCB11*. Diferentes tipos de mutações em *ATP8B1* e *ABCB11* podem resultar em fenótipos distintos e em graus de gravidade clínica variados. Mutações missense são mais comuns na BRIC do que na PFIC, enquanto mutações nonsense, mutações de deslocamento de quadro de leitura e grandes deleções são mais frequentes na PFIC. A maioria dos pacientes com RIC apresenta heterozigose composta, com dois alelos mutantes distintos herdados de cada progenitor [30].

5.1 TRATAMENTO DA RIC

Na RIC, não há terapia específica disponível para a doença, e o tratamento concentra-se no controle dos sintomas durante os episódios colestáticos, particularmente o prurido. A rifampicina é considerada a terapia de primeira linha para o prurido colestático na RIC, apresentando melhora sintomática e bioquímica consistente, crises mais curtas e redução das complicações, com boa segurança em estudos de longo prazo. A rifampicina (isolada ou em combinação com plasmaférese) levou a uma remissão clínica mais rápida e a um melhor controle dos sintomas do que a ausência de tratamento ou o tratamento com colestiramina, anti-histamínicos ou AUDC [31,32]. É normalmente utilizada no início dos sintomas e mantida até a resolução clínica e bioquímica, geralmente por 6 a 12 semanas, em doses que variam de 150 a 600 mg/dia, sendo mais comum a dose de 300 a 600 mg/dia, administrada em uma ou duas doses fracionadas [33].

O AUDC é amplamente utilizado no tratamento de doenças colestáticas, embora sua eficácia na RIC não esteja bem estabelecida. O bezafibrato demonstrou possíveis efeitos antipruriginosos em casos isolados de deficiência de BSEP, mas não há dados clínicos robustos [34].

Estudos pediátricos recentes demonstraram a eficácia do IBAT na RIC. Os dados sobre o uso de inibidores do IBAT na RIC2 são limitados [35]. A plasmaférese é uma opção eficaz de segunda linha para o prurido refratário, melhorando os sintomas e os parâmetros bioquímicos [31,36]. A derivação biliar cirúrgica tem papel limitado, apenas em relatos isolados [37], considerando que a drenagem nasobiliar endoscópica pode induzir alívio rápido dos sintomas e remissão, particularmente no RIC1, com resposta variável no RIC2 [38].

RECOMENDAÇÕES:

1. O termo BRIC deve ser substituído por RIC, uma vez que pode haver progressão para cirrose e doença hepática em estágio terminal; recomenda-se acompanhamento individualizado a longo prazo.
2. A RIC deve ser considerada em pacientes jovens com colestase recorrente, baixa GGT e prurido intenso, com intervalos assintomáticos, após a exclusão das causas comuns de colestase.
3. Os critérios clínicos podem sugerir a RIC, mas a confirmação requer a identificação de variantes patogênicas nos genes *ATP8B1* (RIC1) ou *ABCB11* (RIC2).
4. Não existe tratamento específico para a RIC; a rifampicina (150–600 mg/dia) deve ser a terapia de primeira linha, com bezafibrato ou colestiramina como opções de reforço em casos refratários.
5. Inibidores do IBAT, plasmaférese e derivação biliar devem ser considerados no tratamento do prurido refratário à terapia convencional.

6. DIAGNÓSTICO DE COLESTASE INTRA-HEPÁTICA DA GRAVIDEZ (CIHG)

A colestase intra-hepática da gravidez é a doença hepática específica mais comum durante a gravidez. Geralmente, desenvolve-se no segundo ou terceiro trimestre (após 30–32 semanas de gestação) e caracteriza-se por prurido, níveis elevados de ácidos biliares séricos e/ou de enzimas hepáticas, na ausência de outra doença hepatobiliar ou sistêmica [5,39]. Caracteriza-se também pela resolução espontânea dos sinais e sintomas, geralmente dentro de seis semanas após o parto, e por uma alta taxa de recorrência em gestações subsequentes.

A CHIG está associada a diversos desfechos adversos na gravidez, incluindo aumento do risco de parto prematuro (iatrogênico e espontâneo), líquido amniótico com mecônio, síndrome do desconforto respiratório neonatal e natimorte. Embora tradicionalmente seja considerada uma condição transitória, evidências crescentes sugerem que a CIHG frequentemente apresenta manifestações fenotípicas de distúrbios genéticos subjacentes relacionados ao transporte de ácidos biliares [40]. Variações em genes associados a distúrbios colestatícos hereditários, como *ABCB4*, *ABCB11* e *ATP8B1*, *TJP2* e os *FXR* têm sido associados à patogênese da CIHG, particularmente nos casos recorrentes, de início precoce (30 semanas) ou graves [1,39].

A fisiopatologia da CIHG resulta da interação entre fatores hormonais, predisposição genética e disfunção dos transportadores canaliculares de ácidos biliares [40,41]. Os metabólitos do estrogênio e da progesterona reduzem a excreção biliar, enquanto variantes genéticas em transportadores, como o *ABCB4* e o *ABCB11*, aumentam a suscetibilidade à colestase [42].

O diagnóstico da CIHG deve ser considerado em grávidas que apresentem prurido sem lesões cutâneas primárias, com níveis elevados de ácidos biliares séricos totais ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$), de aminotransferases ou de ambos, após a exclusão de outras etiologias. O principal critério laboratorial

é a presença de ácidos biliares totais $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ [40,43]. É obrigatório excluir diagnósticos diferenciais, como hepatite viral e doenças hepáticas autoimunes [40]. A estratificação de risco com base nos níveis séricos de ácidos biliares é essencial para o manejo clínico: leve ($10\text{--}39 \mu\text{mol/L}$), moderado ($40\text{--}99 \mu\text{mol/L}$) e grave ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$). Estudos demonstraram um aumento significativo no risco de morte fetal intrauterina quando os níveis de ácidos biliares são $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ [44].

6.1 TRATAMENTO DA CIHG

O AUDC é o tratamento de primeira linha para a CIHG. A dose habitual varia entre 10 e 15 mg/kg/dia [40]. O AUDC melhora o prurido e os parâmetros bioquímicos, embora seu impacto no feto permaneça controverso [39]. O acompanhamento inclui avaliações periódicas da pressão arterial e da função hepática. A vigilância fetal é amplamente utilizada, mas não previne de forma confiável a morte fetal súbita. Recomenda-se a realização de testes a cada duas semanas. As evidências sugerem que alterações no Doppler da artéria umbilical podem preceder anormalidades nos testes fetais, e essa modalidade também pode ser utilizada para o acompanhamento [40].

A maioria dos artigos recomenda o parto na 37ª semana, uma vez que a natimortalidade é rara antes da 36ª semana. No entanto, o momento do parto deve ser individualizado de acordo com os níveis séricos de ácidos biliares: a) $\geq 100 \mu\text{mol/L}$: considerar o parto na 36ª semana ou antes; b) $40\text{--}99 \mu\text{mol/L}$: parto entre a 36ª e a 38ª semana; e c) $< 40 \mu\text{mol/L}$: parto entre a 37ª e a 39ª semana. Essas recomendações são consistentes com todas as diretrizes internacionais [40,45,46]. Os sintomas geralmente desaparecem em poucos dias após o parto, com normalização dos exames laboratoriais em até 8 semanas. Recomenda-se uma reavaliação entre 4 e 12 semanas após o parto. Anomalias persistentes devem levar à investigação de doenças hepáticas subjacentes, incluindo colestase genética. Se os ácidos biliares permanecerem elevados 6 meses após o parto, devem ser realizados testes genéticos para excluir mutações subjacentes associadas à progressão para doença hepática crônica [1,40].

Pacientes com mutações confirmadas no **ABCB4** devem continuar em tratamento de longo prazo com AUDC. Recomenda-se a realização anual de exames de ultrassom para rastreamento de CHC e CCA, especialmente em indivíduos com variantes do **ABCB4** e do **ABCB11**. A CIHG está associada a uma alta taxa de recorrência (60–70%) e a um risco aumentado de doença hepatobiliar subsequente [1,40].

Em gestações subsequentes, devem ser determinados os níveis basais de ácidos biliares e de enzimas hepáticas. É necessário um acompanhamento rigoroso do prurido, e o tratamento com AUDC deve ser iniciado imediatamente caso surjam sintomas, mesmo antes da confirmação laboratorial. A identificação de variantes genéticas, particularmente no gene **ABCB4**, justifica uma abordagem integrada entre a hepatologia clínica e a genética [1,40,41].

RECOMENDAÇÕES:

1. As mulheres com CIHG devem realizar medição sérica dos ácidos biliares para identificar gestações com risco de natimorto, parto prematuro espontâneo, hipóxia fetal e líquido amniótico com mecônio.
2. O diagnóstico deve basear-se na presença de prurido associado a níveis de ácidos biliares $\geq 10 \mu\text{mol/L}$.
3. O AUDC deve ser utilizado como terapia de primeira linha na dose de 10–15 mg/kg/dia.
4. A estratificação de risco deve basear-se nos níveis de ácidos biliares, sendo que valores $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ indicam alto risco fetal.
5. No caso de CIHG confirmada, os ácidos biliares devem ser medidos pelo menos uma vez por semana a partir da 32ª semana de gestação, a fim de identificar pacientes com níveis $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ que apresentam risco aumentado de desfechos adversos.
6. Pacientes com forma grave e início precoce (30 semanas) ou com doença recorrente devem ser avaliados quanto à possibilidade de colestase genética subjacente.
7. O planejamento do parto deve basear-se na gravidade da doença, de acordo com os níveis de ácidos biliares.
8. Pacientes com mutações confirmadas devem manter o tratamento de longo prazo com AUDC e submeter-se a exames anuais de ultrassom para detecção de CHC e CCA, especialmente em caso de variantes nos genes ABCB4 e ABCB11.

7. DIAGNÓSTICO DE COLELITÍASE ASSOCIADA A BAIXOS NÍVEIS DE FOSFOLÍPIDOS (LPAC)

A colelitíase associada a baixos níveis de fosfolípidos é uma doença que afeta predominantemente adultos jovens, com idade média ao diagnóstico de aproximadamente 36 anos; no entanto, cerca de 15% dos casos são diagnosticados após os 40 anos. Embora sua prevalência na população geral seja baixa, a LPAC pode ser responsável por mais de 25% dos casos de colelitíase sintomática em pacientes com menos de 30 anos [15]. A doença é mais frequente em mulheres do que em homens, o que provavelmente reflete os efeitos inibitórios dos hormônios femininos sobre a função do MDR3. A LPAC também está fortemente associada a um histórico de CIHG.

Até o momento, não foram estabelecidos critérios diagnósticos formais para a síndrome da LPAC em adultos. Na prática clínica e em vários estudos de coorte, o diagnóstico baseia-se na presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: (i) início dos sintomas biliares antes dos 40 anos de idade; (ii) recorrência dos sintomas após a colecistectomia; (iii) achados característicos em exames de imagem, incluindo focos intra-hepáticos hiperecóticos, sedimentos ou microlitíase intra-hepática [47].

Outros fatores de apoio incluem histórico familiar de cálculos biliares em parentes de primeiro grau (relatado em aproximadamente 48% dos casos), CIHG prévia, resposta clínica ao AUDC, ausência de

fatores de risco para colelitíase, como sobrepeso ou obesidade, presença de cálculos no ducto biliar comum e ausência de histórico de colecistite aguda. Na maioria dos pacientes, a litíase intra-hepática é microscópica. No entanto, em 5–10% dos casos, podem se desenvolver cálculos macroscópicos, levando a complicações como dor biliar, abscessos hepáticos e colangite recorrente. A obstrução biliar crônica e a infecção podem evoluir para cirrose biliar secundária ou colangite esclerosante secundária, ambas associadas a um risco aumentado de CHC. A litíase intra-hepática também está associada a um risco elevado de CCA, embora a relação específica com a LPAC ainda não esteja totalmente estabelecida.

A ultrassonografia hepática realizada por um especialista é a base do diagnóstico e é essencial para detectar características típicas, como pequenos focos hiperecóticos com artefatos em cauda de cometa ou sombra acústica posterior. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem identificar dilatação dos ductos biliares e cálculos macroscópicos, mas apresentam menor sensibilidade na detecção de microlitíase. Os achados característicos incluem dilatações não císticas, fusiformes, unifocais ou multifocais dos ductos biliares, que refletem anormalidades epiteliais subjacentes. Ao contrário da doença de Caroli, a LPAC não está associada à malformação da placa ductal, e o “sinal do ponto central” é ausente [48]. A ecografia endoscópica é geralmente reservada para casos em que está prevista uma intervenção terapêutica, uma vez que a ressonância magnética fornece informações diagnósticas comparáveis de forma não invasiva [49].

A realização de testes genéticos para variantes do *ABCB4* pode auxiliar no diagnóstico; no entanto, variantes patogênicas são identificadas em apenas 30% a 50% dos pacientes. A maioria das mutações consiste em variantes heterozigotas de missense no *ABCB4* [50]. A base genética da LPAC ainda não é totalmente compreendida, sendo necessários mais estudos de correlação genótipo-fenótipo para esclarecer se a LPAC segue um padrão de herança mendeliana. Recomenda-se a triagem familiar quando uma variante patogênica é identificada, a fim de proporcionar aconselhamento genético individualizado [51].

Não há características histológicas patognomônicas da LPAC. Os achados geralmente refletem obstrução biliar e podem incluir aumento do trato portal, fibrose septal precoce, proliferação ductular, inflamação portal crônica leve e colestase canalicular focal. A coloração imuno-histoquímica para MDR3 pode revelar expressão proteica reduzida ou ausente, corroborando o diagnóstico; no entanto, pode-se observar coloração normal em formas mais leves da doença [52].

7.1 TRATAMENTO DA COLELITÍASE ASSOCIADA A BAIXOS NÍVEIS DE FOSFOLÍPIDOS (LPAC)

O tratamento da LPAC baseia-se principalmente no uso de AUDC, que melhora a função do MDR3, reduz o efeito detergente dos ácidos biliares hidrofóbicos, altera a composição do pool de ácidos biliares para espécies mais hidrofílicas, inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias e promove o fluxo biliar. A dose recomendada varia de 7 a 10 mg/kg/dia e pode ser aumentada até 20 mg/kg/dia em casos

selecionados. A melhora clínica e bioquímica é tipicamente rápida, enquanto as alterações radiológicas podem ocorrer de forma mais gradual [5].

A CPRE, com extração de cálculos, pode ser necessária em casos de cálculos sintomáticos no ducto biliar comum ou nos principais ductos intra-hepáticos. A colecistectomia deve ser reservada para casos de colecistite aguda confirmada, uma vez que os sintomas recorrentes estão relacionados principalmente a cálculos intra-hepáticos, e não a cálculos na vesícula biliar, que estão presentes em apenas cerca de 30% dos pacientes. Em pacientes com litíase intra-hepática localizada, sintomática ou complicada, refratária ao AUDC, pode-se considerar a hepatectomia parcial. O TH raramente é necessário e deve ser reservado para casos graves, como litíase intra-hepática difusa complicada por colangite recorrente com risco de vida ou cirrose biliar avançada [53].

RECOMENDAÇÕES:

1. **A LPAC deve ser considerada em pacientes com início de sintomas biliares antes dos 40 anos, sintomas recorrentes ou persistentes após a colecistectomia e achados característicos na ultrassonografia, incluindo focos intra-hepáticos hiperecóticos, sedimentos ou microlitíase intra-hepática.**
2. **Uma ultrassonografia de alta qualidade, realizada por um radiologista experiente, desempenha um papel fundamental no diagnóstico, especialmente quando se identificam achados como artefatos de cauda de cometa, microlitíase ou sombras acústicas nos ductos biliares intra-hepáticos. A CPRM deve ser reservada para casos em que os achados da ultrassonografia sejam inconclusivos.**
3. **A realização de exames genéticos não é obrigatória, mas pode ajudar no diagnóstico da LPAC.**
4. **O AUDC é o tratamento de referência para a LPAC, promovendo de forma eficaz o alívio dos sintomas e a redução da litíase biliar, especialmente em pacientes com variantes do ABCB4.**

REFERÊNCIAS

- [1] Thompson RJ, Vilarinho S, Miquel R, Keitel V. Challenges in the diagnosis and treatment of genetic cholestasis in adults. *JHEP Reports* 2026;8:101625. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101625>.
- [2] Nasir AB, Alkhouri N, Gish R, Jain AK, Syn W-K. Advancing the Diagnosis and Management of Genetic Cholestatic Liver Disease in Adults. *Digestive Diseases and Sciences* 2025;1–14. <https://doi.org/10.1007/s10620-025-09431-y>.
- [3] Vitale G, Sciveres M, Mandato C, d'Adamo AP, Di Giorgio A. Genotypes and different clinical variants between children and adults in progressive familial intrahepatic cholestasis: a state-of-the-art review. *Orphanet J Rare Dis* 2025;20:80. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03599-2>.
- [4] Baker A, Kerkar N, Kamath B, Houwen R. Sytematic review of the epidemiology and burden of disease of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): A genetic disease associated with liver failure in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:S330–1. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000503536.79797.66>.

- [5] Verkade HJ, Felzen A, Keitel V, Thompson R, Gonzales E, Strnad P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2024;81:303–25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.006>.
- [6] Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, Karpen SJ. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies. *Hepatology* 2022;75:1627–46. <https://doi.org/10.1002/hep.32437>.
- [7] Aamann L, Ørntoft N, Vogel I, Grønbaek H, Becher N, Vilstrup H, et al. Unexplained cholestasis in adults and adolescents: diagnostic benefit of genetic examination. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2018;53:305–11. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1422800>.
- [8] Degiorgio D, Crosignani A, Colombo C, Bordo D, Zuin M, Vassallo E, et al. ABCB4 mutations in adult patients with cholestatic liver disease: impact and phenotypic expression. *Journal of Gastroenterology* 2015;51:271–80. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1110-z>.
- [9] Vitale G, Gitto S, Raimondi F, Mattiaccio A, Mantovani V, Vukotic R, et al. Cryptogenic cholestasis in young and adults: ATP8B1, ABCB11, ABCB4, and TJP2 gene variants analysis by high-throughput sequencing. *Journal of Gastroenterology* 2017;53:945–58. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1423-1>.
- [10] Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, Frassati-Biaggi A, Barget N, Hermelin B, et al. *ABCB4* Heterozygous Gene Mutations Associated With Fibrosing Cholestatic Liver Disease in Adults. *Gastroenterology* 2008;135:131–41. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.044>.
- [11] Dröge C, Bonus M, Baumann U, Klindt C, Lainka E, Kathemann S, et al. Sequencing of *FIC1*, *BSEP* and *MDR3* in a large cohort of patients with cholestasis revealed a high number of different genetic variants. *Journal of Hepatology* 2017;67:1253–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.004>.
- [12] Nayagam JS, Foskett P, Strautnieks S, Agarwal K, Miquel R, Joshi D, et al. Clinical phenotype of adult-onset liver disease in patients with variants in *ABCB4*, *ABCB11*, and *ATP8B1*. *Hepatol Commun* 2022;6:2654–64. <https://doi.org/10.1002/hep4.2051>.
- [13] Bittencourt PL, Rotman V, Codes L, Ferraz De Andrade ARC, Araújo Gama RD, Falcão Barbosa Celestino LG, et al. High frequency of *ABCB4* and *ABCB11* gene variants in adult patients with idiopathic chronic or recurrent cholestasis. *Hepatology Communications* 2026;10. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000851>.
- [14] Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi S, Aclimandos W, Karani J, et al. Diagnosis of Alagille Syndrome—25 Years of Experience at King’s College Hospital. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2011;52:84–9. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181f1572d>.
- [15] Dong C, Condat B, Picon-Coste M, Chrétien Y, Potier P, Noblinski B, et al. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities. *JHEP Reports* 2021;3:100201. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100201>.
- [16] Nayagam JS, Williamson C, Joshi D, Thompson RJ. Review article: liver disease in adults with variants in the cholestasis-related genes *ABCB11*, *ABCB4* and *ATP8B1*. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1628–39. <https://doi.org/10.1111/apt.16118>.
- [17] Cançado ELR, Cubero Leitão RM, Carrilho FJ, Laudanna AA. Unexpected Clinical Remission of Cholestasis After Rifampicin Therapy in Patients With Normal or Slightly Increased Levels of Γ -Glutamyl Transpeptidase. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 1998;93. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00472.x>.
- [18] Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2019;43:20–36. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.07.010>.
- [19] Ayoub MD, Bakhsh AA, Vandriel SM, Keitel V, Kamath BM. Management of adults with Alagille syndrome. *Hepatol Int* 2023;17:1098–112. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10578-x>.
- [20] Vandriel SM, Li L, She H, Wang J, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology* 2023;77:512–29. <https://doi.org/10.1002/hep.32761>.
- [21] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet* 2021;398:1581–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01256-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01256-3).
- [22] Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Baumann U, Bufler P, Cananzi M, et al. Efficacy and safety of odeixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2024;9:632–45. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00074-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00074-8).

- [23] Cheng K, Rosenthal P. Diagnosis and management of Alagille and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology Communications* 2023;7. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000314>.
- [24] Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Seminars in Liver Disease* 2021;41:525–37. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730951>.
- [25] Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clinics in Liver Disease* 2004;8:133–49. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(03\)00133-8](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(03)00133-8).
- [26] van Ooteghem NAM, Klomp LWJ, van Berge-Henegouwen GP, Houwen RHJ. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *Journal of Hepatology* 2002;36:439–43. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00299-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00299-9).
- [27] Van Mil SW, Klomp LW, Bull LN, Houwen RH. FIC1 Disease: A Spectrum of Intrahepatic Cholestatic Disorders. *Semin Liver Dis* 2001;21:535–44. <https://doi.org/10.1055/s-2001-19034>.
- [28] Halawi A, Ibrahim N, Bitar R. Triggers of benign recurrent intrahepatic cholestasis and its pathophysiology: a review of literature. *AGEB* 2021;84:477–86. <https://doi.org/10.51821/84.3.013>.
- [29] Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *Journal of Hepatology* 2010;53:170–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.034>.
- [30] Schonfeld EA, Brown RS. Genetic Testing in Liver Disease: What to Order, in Whom, and When. *Clinics in Liver Disease* 2017;21:673–86. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.06.001>.
- [31] Folvik G, Hilde O, Helge GO. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2012;47:482–8. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.650191>.
- [32] Helgadóttir H, Folvik G, Vesterhus M. Improvement of cholestatic episodes in patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) treated with rifampicin. A long-term follow-up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2023;58:512–20. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2143725>.
- [33] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:394–419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>.
- [34] Crosigani A, Podda M, Bertolini E, Battezzati PM, Zuin M, Setchell KDR. Failure of ursodeoxycholic acid to prevent a cholestatic episode in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis: A study of bile acid metabolism. *Hepatology* 1991;13:1076–83. <https://doi.org/10.1002/hep.1840130612>.
- [35] Di Giorgio A, Blokzijl H, Gonzalès E, Salcedo M, van der Woerd WL, Clemson C, et al. Odevixibat for Episodic Intrahepatic Cholestasis due to Biallelic Mutations in ATP8B1: A Case Series. *Liver International* 2025;45:e70216. <https://doi.org/10.1111/liv.70216>.
- [36] Ołdakowska-Jedynak U, Jankowska I, Hartleb M, Jirsa M, Pawłowska J, Czubkowski P, et al. Treatment of pruritus with Prometheus dialysis and absorption system in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology Research* 2014;44:E304–8. <https://doi.org/10.1111/hepr.12262>.
- [37] Metzelder ML, Petersen C, Melter M, Ure BM. Modified laparoscopic external biliary diversion for benign recurrent intrahepatic cholestasis in obese adolescents. *Ped Surgery Int* 2006;22:551–3. <https://doi.org/10.1007/s00383-006-1683-y>.
- [38] Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LWJ, Venneman NG, Schwartz TP, van Berge Henegouwen GP, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006;43:51–3. <https://doi.org/10.1002/hep.20998>.
- [39] Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2014;124:120–33. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000346>.
- [40] Williamson C, Nana M, Poon L, Kupcinskas L, Painter R, Taliani G, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *Journal of Hepatology* 2023;79:768–828. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.006>.
- [41] Dixon PH, Williamson C. The molecular genetics of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med* 2008;1:65–71. <https://doi.org/10.1258/om.2008.080010>.
- [42] Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol* 2013;19:6398–407. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i38.6398>.
- [43] Lee RH, Mara Greenberg, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. American

- Journal of Obstetrics and Gynecology 2021;224:B2–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.002>.
- [44] Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2019;394:849–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31270-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31270-X).
 - [45] Girling J, Knight CL, Chappell L, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2022;129:e95–114. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17206>.
 - [46] Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet* 2019;393:899–909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31877-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31877-4).
 - [47] Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle P, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation—associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452–9. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00898-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00898-9).
 - [48] Biyoukar M, Corpechot C, El Mouhadi S, Chambenois E, Vanderbecq Q, Barbu V, et al. ABCB4 variant is associated with hepatobiliary MR abnormalities in people with low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome. *JHEP Reports* 2022;4:100590. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100590>.
 - [49] Benzmira J, Derhy S, Rosmorduc O, Menu Y, Poupon R, Arrivé L. Hepatobiliary anomalies associated with ABCB4/MDR3 deficiency in adults: a pictorial essay. *Insights Imaging* 2013;4:331–8. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0243-y>.
 - [50] Wang HH, Portincasa P, Liu M, Wang DQ-H. Genetic Analysis of ABCB4 Mutations and Variants Related to the Pathogenesis and Pathophysiology of Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis. *Genes* 2022;13:1047. <https://doi.org/10.3390/genes13061047>.
 - [51] Reichert M, Lammert F. ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. *Semin Liver Dis* 2018;38:299–307. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667299>.
 - [52] Sinha A, Bhuva M, Grant C, Gimson AE, Thompson E, Duckworth A, et al. ABCB4 Mutations in Adults Cause a Spectrum Cholestatic Disorder Histologically Distinct from Other Biliary Disease. *Dig Dis Sci* 2022;67:5551–61. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07416-9>.
 - [53] Goubault P, Brunel T, Rode A, Bancel B, Mohkam K, Mabrut J-Y. Low-Phospholipid Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome: A synthetic review. *Journal of Visceral Surgery* 2019;156:319–28. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2019.02.006>.

CAPÍTULO 5: TRATAMENTO DOS SINTOMAS ASSOCIADOS ÀS DOENÇAS COLESTÁTICAS E QUALIDADE DE VIDA

1. INTRODUÇÃO

O manejo dos sintomas nas doenças hepáticas colestáticas visa principalmente ao controle do prurido, ao tratamento da doença óssea metabólica e à redução da fadiga, uma vez que essas manifestações comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

A inconsistência dos dados na literatura sobre o impacto prognóstico dos sintomas da doença hepática colestática reflete uma série de questões metodológicas, incluindo a falta de distinção entre prurido e fadiga, a falta de padronização dos métodos de quantificação para o acompanhamento dos sintomas, a variabilidade intrínseca desses sintomas e a baixa especificidade dessas características subjetivas [1–3]. Os dados de vida real também são limitados no que diz respeito aos sintomas e aos resultados do tratamento na doença hepática colestática, o que destaca a necessidade de validação dos desfechos relatados pelos pacientes (PROMs) para captar com precisão a carga dos sintomas e seu impacto na QVRS.

Na CBP, fadiga e prurido são sintomas frequentes, relatados em aproximadamente 50% a 80% dos pacientes, e podem comprometer significativamente a QVRS. É importante ressaltar que esses sintomas ocorrem em qualquer estágio da doença e não apresentam correlação consistente com marcadores bioquímicos nem com a gravidade histológica [4]. A fisiopatologia da fadiga ainda não é totalmente compreendida, sendo multifatorial, envolvendo mecanismos periféricos (disfunção mitocondrial), mecanismos centrais (alteração da neurotransmissão, acúmulo de manganês no putâmen e no tálamo), disfunção autonômica, distúrbios do sono e sonolência diurna excessiva. O prurido, frequentemente mais intenso à noite, pode levar a distúrbios do sono e feridas cutâneas. Avanços recentes identificaram possíveis causas do prurido, incluindo o ácido lisofosfatídico e metabólitos sulfatados da progesterona. Os ácidos biliares parecem desempenhar um papel menos significativo do que se pensava anteriormente [5].

Os sintomas da CEP incluem fadiga, dor abdominal, febre e prurido, além de ansiedade e depressão [6]. O prurido e a dor abdominal podem variar conforme a presença de obstrução biliar e/ou de colangite aguda. Demonstrou-se que tanto o prurido quanto a fadiga afetam a QVRS e podem levar ao isolamento social e à depressão. Assim como o prurido associado à CBP, o prurido associado à CEP costuma ser mais intenso à noite [7]. Pacientes com PIFC, apresentam sintomas debilitantes, incluindo prurido intenso que pode afetar o sono e a QVRS das crianças [8].

Recomenda-se a avaliação rotineira dos sintomas em todos os pacientes com doença colestática, utilizando o algoritmo ASK-MEASURE-TREAT: perguntar ativamente sobre fadiga, prurido e qualidade do sono e, em seguida, mensurar a gravidade por meio de uma escala visual analógica (EVA: 0-10)

para avaliação clínica rápida. Para uma avaliação detalhada, o questionário PBC-40 é validado para medir fadiga, prurido e qualidade de vida na CBP, enquanto o Escore Simples de Queixas Colestáticas é uma ferramenta válida e rápida para a CEP [9].

1.1 TRATAMENTO DO PRURIDO

O prurido colestático varia de leve e tolerável a grave e debilitante, resultando em privação do sono, fadiga e dificuldade de concentração. Os pacientes geralmente relatam que o prurido é mais acentuado nas palmas das mãos e nas solas dos pés, embora, em geral, seja difuso. Em casos extremos, o prurido intratável está associado à ideação suicida e pode tornar-se a principal indicação para TH, mesmo na ausência de descompensação hepática [10,11].

Não existe um tratamento universalmente aprovado para o prurido associado à colestase em adultos, e o AUDC não alivia esse sintoma. O manejo segue uma abordagem gradual, começando com medidas não farmacológicas (banhos frios, manter as unhas curtas, uso de emolientes e roupas largas de algodão) e avançando por uma sequência de agentes farmacológicos, conforme detalhado nas recomendações abaixo (Figura 1). Nas doenças colestáticas pediátricas, os inibidores do IBAT são aprovados para o tratamento do prurido colestático em pacientes com síndrome de Alagille e PFIC, demonstrando melhora significativa na gravidade do prurido e benefícios correspondentes na QVRS [12,13]. O efeito benéfico do PPAR, o bezafibrato, já foi sugerido em estudos observacionais para o prurido colestático [14] e foi recentemente comprovado em estudos prospectivos, randomizados e placebo-controlados [15,16]. Embora não esteja atualmente incluído nas diretrizes, o bezafibrato pode ser utilizado como terapia de primeira linha para o tratamento do prurido, quando disponível [17,18]. Quando as diferentes abordagens não conseguem aliviar o prurido, devem ser considerados tratamentos experimentais, como a terapia com Sistema de Recirculação de Adsorbentes Moleculares (MARS), a plasmaférese, a fototerapia e a cirurgia [19].

RECOMENDAÇÕES

1. As recomendações gerais para os cuidados com a pele incluem: uso de emolientes e hidratantes tópicos (ex: emolientes com 1% a 2% de mentol), manter as unhas curtas e usar roupas de fibras naturais, como o algodão.
2. O prurido deve ser tratado por meio de uma abordagem gradual. A colestiramina (4 g/dia, com ajuste gradual até 16 g/dia), um sequestrante de ácidos biliares, é recomendada como terapia de primeira linha para o prurido, apesar de evidências clínicas limitadas. A administração deve ser espaçada em relação a outros medicamentos (4–6 horas antes ou 1 hora depois) devido às suas propriedades de resina de ligação aniônica.
3. Os fibratos, especialmente o bezafibrato na dose de 400 mg/dia, podem ser utilizados, quando disponíveis, em pacientes com CBP ou CEP que não respondem à colestiramina ou à rifampicina, mas devem ser evitados em casos de doença hepática descompensada.
4. Os agonistas do PPAR (elafibranor e seladelpar) são agentes terapêuticos promissores para o alívio do prurido em pacientes com CBP.

5. A rifampicina é recomendada como terapia de segunda linha, geralmente na dose de 150 a 300 mg/dia. Os parâmetros bioquímicos hepáticos devem ser monitorados em 6 e 12 semanas após o início do tratamento com rifampicina e após aumentos de dose, a fim de avaliar possível hepatotoxicidade. O tratamento deve ser interrompido em caso de toxicidade e evitado em pacientes com bilirrubina > 2,5 mg/dL.
6. As alternativas para o prurido refratário incluem naltrexona, com a dose ajustada para 50–100 mg por dia, e sertralina, 100 mg por dia.
7. Os inibidores do IBAT também são terapias promissoras no tratamento do prurido associado à colestase genética e a outras doenças colestáticas.
8. A plasmaférese e a fototerapia ultravioleta são terapias sistêmicas com eficácia variável; recomenda-se a realização de 5 a 10 sessões, ou até que surjam efeitos benéficos.
9. A interrupção da circulação entero-hepática, seja por meio de drenagem nasobiliar ou de desvio cirúrgico, pode ser utilizada como opção terapêutica no prurido refratário.

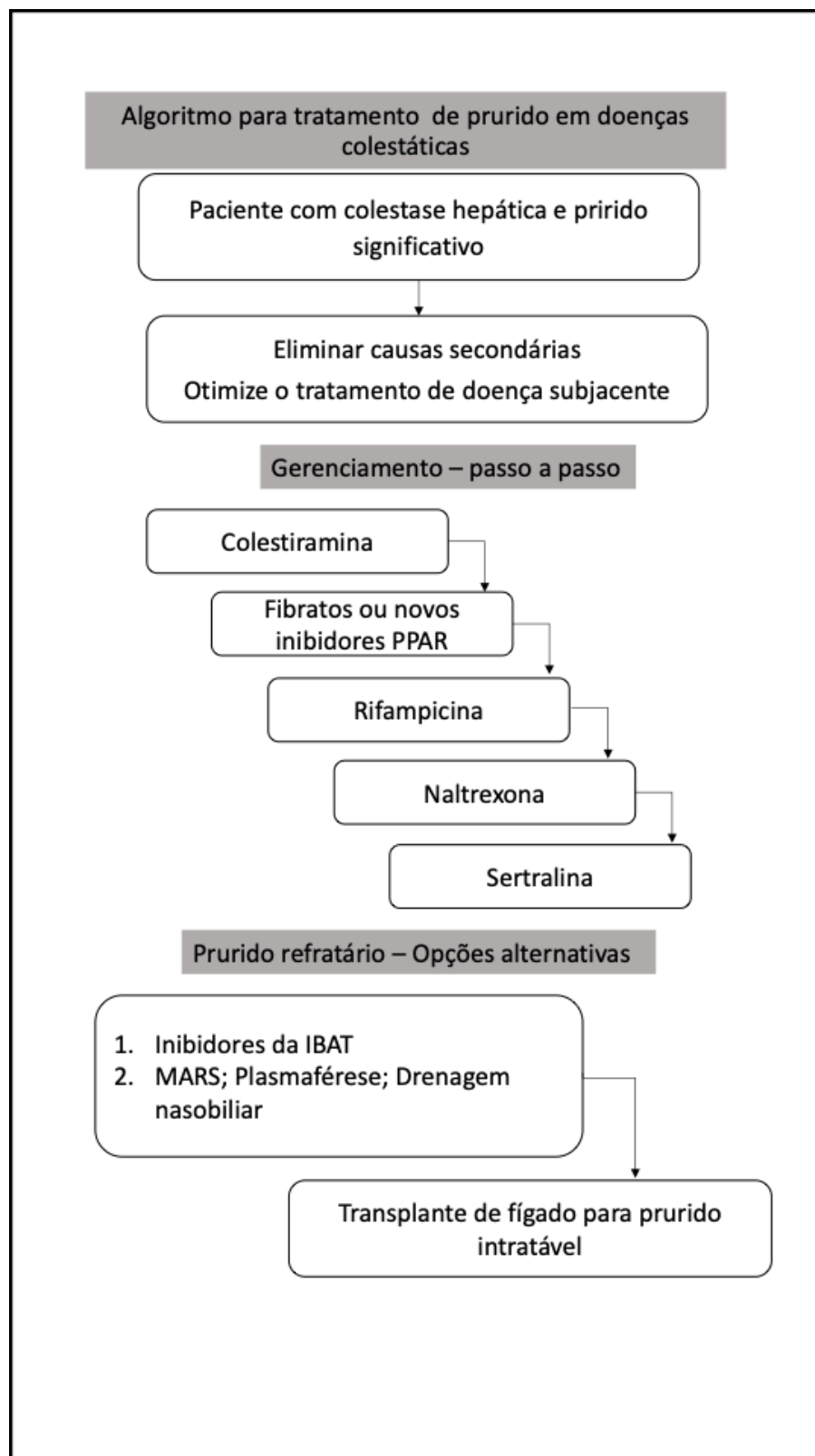


FIGURA 1. ALGORITMO DE TRATAMENTO DO PRURIDO EM DOENÇAS HEPÁTICAS COLESTÁTICAS.

MARS (Sistema de Recirculação de Adsorbentes Moleculares); inibidor de transportador de ácidos biliares (IBAT); receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR).

1.2. TRATAMENTO DA FADIGA

A fadiga é relativamente comum nas doenças hepáticas colestáticas e, muitas vezes, responde mal aos medicamentos. Em pacientes com CEP, a etiologia permanece incerta. Assim como o prurido, a fadiga está associada à diminuição da qualidade de vida e não está correlacionada com a gravidade da doença. O tratamento é frequentemente de suporte, e outras causas de fadiga, como hipotireoidismo, apneia obstrutiva do sono e depressão, devem ser excluídas e tratadas adequadamente. Mudanças no estilo de vida, como a prática regular de exercícios e a melhoria da higiene do sono, podem oferecer benefícios aos pacientes com CEP e fadiga, já observados em outras doenças [2].

O modafinil, inicialmente promissor em estudos abertos, não demonstrou benefícios em relação ao placebo em ensaio clínico randomizado e controlado e, portanto, não é recomendado. Da mesma forma, o ondansetrona, a fluoxetina e a tiamina em altas doses não demonstraram eficácia em estudos clínicos controlados. Os agonistas do PPAR representam avanços importantes como terapia de segunda linha para a CBP e, particularmente, o elafibranor demonstrou algum benefício na fadiga [20]. É importante ressaltar que a fadiga intratável não constitui indicação válida para o TH, uma vez que frequentemente persiste após o transplante [7].

RECOMENDAÇÕES

1. **Recomenda-se investigar e tratar as causas alternativas associadas à fadiga, especialmente a anemia, o hipotireoidismo e os distúrbios do sono. Recorrer a exercícios graduais, ritmo controlado e abordagens cognitivo-comportamentais sempre que possível.**
2. **Reavalie regularmente o impacto, utilizando escalas de sintomas e/ou ferramentas de qualidade de vida para monitorar a fadiga, como o Sistema de Informação para Medição de Resultados Relatados pelos Pacientes (PROMIS) ou o questionário PBC-40.**
3. **A fadiga intratável, por si só, não constitui indicação para TH, uma vez que os sintomas frequentemente persistem após o transplante.**

1.3. TRATAMENTO DE DOENÇAS ÓSSEAS

As doenças hepáticas colestáticas estão frequentemente associadas a alterações ósseas metabólicas, coletivamente denominadas osteodistrofia hepática. Esta abrange um espectro de distúrbios ósseos, principalmente a osteoporose e, com menos frequência, a osteomalácia. A condição afeta significativamente a morbidade, a qualidade de vida e a sobrevida [21].

Estudos epidemiológicos indicam uma forte associação entre a gravidade da doença e a prevalência de osteoporose, que afeta até 83% dos indivíduos com distúrbios colestáticos. Estudos *in vitro* demonstraram que concentrações elevadas de bilirrubina aumentam a viabilidade dos osteoclastos e reduzem a apoptose, acelerando, assim, a reabsorção óssea nas doenças hepáticas colestáticas. A

predisposição a fraturas é particularmente elevada, atingindo até 22% dos pacientes com cirrose colestática. Portanto, a prevenção e a detecção precoce da perda de massa óssea, bem como o manejo adequado da colestase, são componentes essenciais do acompanhamento desses pacientes [7].

A absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) é o método diagnóstico padrão para quantificar a densidade mineral óssea e estimar o risco de fratura. Além disso, o risco de fratura deve ser estimado por meio da ferramenta FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), que prevê a probabilidade de fratura osteoporótica nos próximos 10 anos.

RECOMENDAÇÕES

- 1. Em todos os pacientes com colestase, devem ser realizados exames de densidade óssea para descartar osteopenia ou osteoporose ao diagnóstico e, posteriormente, em intervalos de 2 a 3 anos, com base nos fatores de risco.**
- 2. Como parte da avaliação do risco de osteoporose, recomenda-se a realização de densitometria óssea na consulta inicial e, quando indicado, durante o acompanhamento.**
- 3. Estratégias gerais de prevenção da osteoporose devem ser implementadas de forma universal em todos os pacientes: interromper totalmente o consumo de álcool e tabaco, evitar a ingestão excessiva de cafeína, manter uma alimentação equilibrada e rica em nutrientes, praticar atividade física regularmente e expor-se à luz solar.**
- 4. Os níveis séricos de vitamina D devem ser mantidos acima de 30 ng/mL, e a suplementação de cálcio deve ser administrada conforme as diretrizes locais.**
- 5. Os bisfosfonatos são tratamentos seguros e eficazes para pacientes com CBP e reduzem significativamente o risco de fraturas decorrentes da osteoporose. Como os bisfosfonatos podem causar refluxo esofágico, seu uso deve ser cautelosamente recomendado em pacientes com varizes esofágicas. O uso de bisfosfonatos parenterais, quando disponíveis, é preferível nesses pacientes.**

1.4. QUALIDADE DE VIDA

As doenças colestáticas reduzem drasticamente a qualidade de vida dos pacientes. O sexo feminino, a idade avançada, o índice de massa corporal inferior a 18,5, níveis baixos de albumina e o longo tempo de doença são fatores preditivos de sintomas mais graves e de redução da qualidade de vida [8,11,22]. O tratamento com AUDC está associado a uma melhor sobrevida na CBP; no entanto, não alivia a fadiga nem o prurido, e o TH melhora substancialmente a qualidade de vida em todos os domínios.

Quando grave, o prurido afeta profundamente a vida diária. As ferramentas mais utilizadas para avaliar o prurido incluem a Escala Numérica de Avaliação (ENA) e a Escala Visual Analógica (EVA), nas quais os pacientes classificam a intensidade do prurido em uma escala de 0 (sem prurido) a 10 (pior prurido possível). Ferramentas multidimensionais, como a Escala de Prurido 5-D (duração, grau, direção, incapacidade e distribuição), avaliam, de forma semelhante, o impacto do prurido na qualidade de vida.

O PBC-40, um instrumento específico para CBP e validado em vários idiomas, é utilizado com maior frequência para avaliar seis domínios: sintomas, prurido, fadiga, função cognitiva, social e emocional, e é composto por 40 perguntas. O instrumento foi validado integralmente para uso em pacientes com CBP e demonstrou solidez científica por meio de testes abrangentes. Instrumentos genéricos, como o SF-36, e ferramentas específicas para a doença, como o Questionário de Doença Hepática Crônica, também são empregados. Para populações com CEP, a avaliação da qualidade de vida em portadores de doença hepática foi identificada como o preditor mais preciso da QVRS [11].

Um estudo clínico recente sobre o prurido colestático demonstrou uma clara associação entre o prurido e a alteração na QVRS. Pacientes com prurido grave apresentaram QVRS comparável à dos pacientes com doença de Parkinson grave [22]. O prurido intenso, associado à depressão, esteve associado a uma QVRS extremamente baixa, o que indica a importância de avaliar o prurido e tratar a depressão. A interferência no sono parece ser um cofator importante na redução da QVRS [22]. O estudo também confirmou duas associações com o prurido grave na CBP: a perturbação do sono e a depressão. Consulte a Tabela 1 para conhecer os questionários de QVRS utilizados em doenças colestáticas crônicas.

TABELA 1: QUESTIONÁRIOS UTILIZADOS PARA DOENÇAS COLESTÁTICAS, PRINCIPAIS DOMÍNIOS E ASPECTOS RELACIONADOS ÀS DOENÇAS.

Questionário	Tipo	Principais domínios	População/Doença	Uso típico em estudos
PBC-40	Específico para CBP	Fadiga, prurido, cognição, aspectos sociais, emocionais e sintomas	CBP	Instrumento de qualidade de vida mais utilizado em ensaios clínicos de CBP
PBC-27	Específico para CBP (versão curta)	Fadiga, prurido, aspectos emocionais, cognitivos e sociais	CBP	Instrumento mais curto para estudos clínicos
CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire)	Específico para a doença	Sintomas abdominais, fadiga, sintomas sistêmicos, função emocional, atividade e preocupação	Doença hepática crônica, incluindo doenças colestáticas	Amplamente utilizado em pesquisas de qualidade de vida em hepatologia
CLDQ-PSC	Específico para a doença (adaptação para CEP)	Fadiga, função emocional, sintomas e atividade	CEP	Estudos clínicos em CEP
5-D Itch Scale	Específico para o sintoma	Grau, duração, evolução, incapacidade e distribuição do prurido	Prurido colestático e doenças dermatológicas	Quantificação da gravidade do prurido
Itch-NRS (Numerical Rating Scale)	Específico para o sintoma	Intensidade do prurido (0–10)	Utilizada em diversas doenças colestáticas	Frequentemente empregada em estudos clínicos
SF-36	Qualidade de vida genérica em saúde	Função física, vitalidade, dor, saúde mental e social	População geral e pacientes com doença hepática	Permite comparação entre diferentes doenças
EQ-5D	Utilidade genérica em saúde	Mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor, ansiedade/depressão	Diversas populações com doenças crônicas	Estudos de economia e custo-efetividade na saúde

Colangite biliar primária (CBP); colangite esclerosante primária (CEP)

RECOMENDAÇÕES

1. Utilizar um ou mais questionários para avaliar e acompanhar a qualidade de vida de pacientes com doenças hepáticas colestáticas: PBC-40, PBC-27, CLDQ, SF-36 (questionário genérico sobre QVRS).

2. REFERÊNCIAS

- [1] Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023;77:659–702. <https://doi.org/10.1002/hep.32771>.
- [2] Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017;67:145–72. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
- [3] Verkade HJ, Felzen A, Keitel V, Thompson R, Gonzales E, Strnad P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2024;81:303–25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.006>.
- [4] Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. *WwwTheLancetCom* 2024;404:1053–66. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01303-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01303-5).
- [5] Beuers U, Wolters F, Oude Elferink RPJ. Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2023;20:26–36. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00687-7>.
- [6] Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol* 2018;53:1006–34. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1484-9>.
- [7] Al-Shakhshir S, Trivedi PJ. Complications of cholestasis: symptoms and extrahepatic manifestations. *Medicine* 2023;51:422–6. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.03.009>.
- [8] Gupte G, Thompson RJ, D'Antiga L, Grammatikopoulos T, Gonzalès E, Lacaille F, et al. Analysis of quality of life, hepatic biochemical markers, and sleep in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis who had a pruritus response with odevixibat treatment. *Journal of Hepatology* 2022;77:S519. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(22\)01362-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(22)01362-9).
- [9] Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OFW, et al. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:1622. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.065862>.
- [10] Ebhohon E, Chung RT. Systematic review: efficacy of therapies for cholestatic pruritus. *Therap Adv Gastroenterol* 2023;16:17562848231172829. <https://doi.org/10.1177/17562848231172829>.
- [11] Jin XY, Khan TM. Quality of life among patients suffering from cholestatic liver disease-induced pruritus: A systematic review. *Journal of the Formosan Medical Association* 2016;115:689–702. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.05.006>.
- [12] Krishna M, Boyer JL. Ileal Bile Acid Transporter Inhibitors in Cholestasis: Potential for More Than Just Paediatrics? *Liver International* 2026;46:e70524. <https://doi.org/10.1111/liv.70524>.
- [13] Thompson RJ, Miethke AG, Gonzales E, Kamath BM, Mogul DB, Nunes T, et al. Improvements in Pruritus After Maralixibat Treatment Are Associated with Improved Health-Related Quality of Life for Patients with Cholestatic Liver Disease. *Frontline Gastroenterol* 2025;16:A35. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2025-bspghan.50>.
- [14] Reig A, Sesé P, Parés A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2018;113:49–55. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.287>.
- [15] Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714519>.
- [16] de Vries E, Bolier R, Goet J, Parés A, Verbeek J, de Vree M, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2021;160:734–743.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.001>.
- [17] Cançado GGL, Hirschfield GM. Management of primary sclerosing cholangitis: Current state-of-the-art. *Hepatol Commun* 2024;8:e0590. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000590>.

- [18] Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2023;21:2076–87. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.02.005>.
- [19] Dervout C, BOULAIS N, BARNETCHE T, NOUSBAUM J-B, BRENAUT E, MISERY L. Efficacy of Treatments for Cholestatic Pruritus: A Systemic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2022;102:310. <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.310>.
- [20] Koc OM, Toussaint A-K, Untas A, Milkiewicz P, Ytting H, Buck L, et al. Fatigue in people with primary biliary cholangitis: a position paper from the European Reference Network for Rare Liver Diseases. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2026;11:71–86. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(25\)00257-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(25)00257-2).
- [21] Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver International* 2018;38:776–85. <https://doi.org/10.1111/liv.13730>.
- [22] Smith HT, Das S, Fettiplace J, Von Maltzahn R, Troke PJF, McLaughlin MM, et al. Pervasive role of pruritus in impaired quality of life in patients with primary biliary cholangitis: Data from the GLIMMER study. *Hepatology Communications* 2025;9. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000635>.

1. DOENÇAS AUTOIMUNES HEPÁTICAS: VARIANTES E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A CBP e a CEP são as principais doenças autoimunes colestáticas, mas alguns pacientes podem apresentar características concomitantes ou sequenciais de HAI, o que complica tanto o diagnóstico quanto o tratamento [1–4]. Em conjunto, essas condições (síndromes de sobreposição) envolvem lesão imunomediada dos ductos biliares que leva à colestase crônica, embora sua patogênese seja influenciada por fatores genéticos e ambientais complexos que afetam a tolerância imunológica. Consulte a Tabela 1 para mais detalhes. O diagnóstico das síndromes de sobreposição requer biópsia hepática, além de exames bioquímicos e de autoanticorpos [4].

TABELA 1: PRINCIPAIS DOENÇAS AUTOIMUNES HEPÁTICAS ASSOCIADAS À COLESTASE.

Doenças	Tipo	Mecanismo da colestase	Padrão típico	Principais marcadores diagnósticos
Colangite relacionada à IgG4	Doença autoimune sistêmica	Infiltração linfoplasmocítica e fibrose que causa estenoses biliares	Estertura extra-hepática/intra-hepática	↑IgG4, biópsia (fibrose estoriforme)
Síndrome de sobreposição entre CBP e HAI	Síndrome de sobreposição	Lesão combinada do ducto biliar + inflamação hepatocelular	Misto colestático/hepatocelular	AMA + ANA/AML
Síndrome de sobreposição CEP-HAI	Síndrome de sobreposição	Colangiopatia + características da HAI	Misto	Colangiografia por ressonância magnética + características da HAI

Imunoglobulina G4 (IgG4); Colangite biliar primária (CBP) – Síndrome de sobreposição com hepatite autoimune (CBP-HAI); Colangite esclerosante primária – Hepatite autoimune (CEP-HAI); Doença relacionada à imunoglobulina G4 (IgG4); AMA (anticorpos antimitocondria); ANA (anticorpos antinucleares); AML (anticorpos antímusculo liso); RM (ressonância magnética).

A variante CBP-HAI caracteriza-se por colestase associada à HAI [4]. O diagnóstico baseia-se nos critérios de Paris, que exigem pelo menos dois dos três critérios de CBP descritos anteriormente e duas características da HAI: (i) hepatite de interface moderada a grave; (ii) ALT > 5× LSN; e (iii) IgG > 2× LSN e/ou positividade para alfa-actina de músculo liso (α-AML) [5,6]. Recomenda-se o uso de terapia combinada, incluindo corticosteroides e/ou imunossupressores, para a HAI e a AUDC na CBP [7]. Entre as variantes menos comuns estão a PBC ductopênica prematura e a PBC não cirrótica com hipertensão portal [8].

A variante CEP-HAI, incluindo a colangite esclerosante autoimune, é relativamente comum em crianças e apresenta um fenótipo clínico distinto. Em adultos, o diagnóstico de sobreposição CEP-HAI requer a confirmação da HAI, juntamente com características da CEP na colangiografia por ressonância

magnética. Recomenda-se a biópsia hepática em pacientes com CEP que apresentem ALT > 5× LSN e/ou IgG > 1,5× LSN [2]. O tratamento mais comumente utilizado para essa síndrome de sobreposição é a combinação de AUDC e corticosteroides, com ou sem azatioprina [9].

A colangite esclerosante relacionada à IgG4 é uma manifestação hepatobiliar rara, comumente associada à pancreatite autoimune, e tipicamente afeta homens com idade ≥ 50 anos [3,4]. Geralmente, apresenta-se com icterícia obstrutiva, perda de peso e dor no quadrante superior direito, podendo assemelhar-se à CEP ou ao CCA. O diagnóstico baseia-se nos critérios HISORt, incluindo estenoses biliares, IgG4 sérica elevada, histologia característica (infiltrado linfoplasmocitário com células IgG4-positivas, flebite obliterante e fibrose estoriforme), envolvimento de outros órgãos e resposta aos corticosteroides [10]. Recomenda-se a medição da IgG4 sérica no momento do diagnóstico em adultos com CEP de grandes ductos [2]. Ao contrário da CEP, apresenta resposta acentuada aos corticosteroides e está menos frequentemente associada à DII [8].

RECOMENDAÇÕES

1. Considere a possibilidade de síndromes de sobreposição autoimune em pacientes com padrões mistos hepatocelulares e colestáticos, especialmente quando os níveis elevados de transaminases (ALT/AST) são desproporcionais à FA, ou em casos de quadro clínico atípico ou de resposta subótima à terapia padrão.
2. Suspeite de sobreposição entre CBP e HAI em pacientes com transaminases elevadas, níveis aumentados de IgG, ANA e/ou AML positivos, ou resposta inadequada ao AUDC. Recomenda-se a realização de biópsia hepática para confirmar o diagnóstico de sobreposição entre CBP e HAI.
3. Suspeite de sobreposição entre CEP e HAI em pacientes com CEP que apresentem níveis desproporcionalmente elevados de transaminases (ALT/AST) ou de IgG, marcadores autoimunes positivos ou características atípicas, especialmente em crianças.
4. Medir os níveis séricos de IgG4 em todos os pacientes com suspeita de CEP para excluir a colangite esclerosante relacionada à IgG4.
5. Considere a colangite relacionada à IgG4 em pacientes com IgG4 elevado, anomalias biliares semelhantes às da CEP, resposta aos corticosteroides ou evidências de doença extra-hepática relacionada à IgG4.

2. DOENÇAS AUTOIMUNES EXTRA-HEPÁTICAS RELACIONADAS ÀS DOENÇAS COLESTÁTICAS

2.1 DOENÇAS AUTOIMUNES EXTRA-HEPÁTICAS ASSOCIADAS À CBP

A CBP está frequentemente associada a doenças autoimunes extra-hepáticas, sendo observada em 25–70% dos pacientes. As associações mais comuns são doenças autoimunes da tireoide (especialmente a tireoidite de Hashimoto), seguidas pela síndrome de Sjögren (SS), fenômeno de Raynaud, esclerose sistêmica (ES) e artrite reumatoide (AR); condições menos frequentes incluem

lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença celíaca, psoríase e DII [11]. Embora as pacientes do sexo feminino apresentem essas comorbidades com mais frequência e níveis mais baixos de FA e de bilirrubina ao diagnóstico, essas associações não parecem afetar a sobrevida nem a resposta ao AUDC [11,12].

Estudos genéticos recentes indicam a existência de uma base autoimune comum entre a CBP e as doenças reumáticas, e a CBP frequentemente precede essas condições, sugerindo vias imunológicas semelhantes [13]. Esse agrupamento é consistente com as síndromes poliglandulares autoimunes, nas quais a autoimunidade tireoidiana atua como eixo central que liga as manifestações gastrointestinais às sistêmicas [14]. A CBP é cada vez mais reconhecida como uma doença multissistêmica, que inclui nefropatia colêmica, aumento do risco de neoplasias malignas e disfunção cardíaca subclínica [15–17].

Até 22% dos pacientes com CBP atendem aos critérios da SS, de acordo com a classificação do American College of Rheumatology e da European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) de 2013 [18]. A avaliação clínica deve incluir a triagem para o fenômeno de Raynaud, dedos infiltrados, espessamento da pele e disfagia. Em casos suspeitos, recomenda-se a realização de exames para detectar anticorpos específicos da ES (anticentroméricos, anti-Scl-70) e a capilaroscopia da prega ungueal. A positividade para anticorpos anticentroméricos é um forte indicador de doença do tecido conjuntivo associada e justifica o encaminhamento a um reumatologista [19]. Pacientes com sobreposição entre CBP e SS geralmente apresentam doença hepática mais branda e menos complicações pulmonares do que os pacientes com CBP isolada [20]. Dada a alta prevalência de doenças tireoidianas, recomenda-se o acompanhamento regular da tireoide [11,21,22].

Recomenda-se a realização de exames de rastreamento da doença celíaca, utilizando anticorpos IgA anti-transglutaminase tecidual e IgA total, a cada 1 a 3 anos para pacientes com CBP [23]. Apesar das estimativas de prevalência (~1,7%) serem comparáveis às da população em geral, continua a ser recomendada a avaliação de rotina [24].

Dada a associação bidirecional entre a PBC e o LES, demonstrada por estudos de randomização mendeliana [25,26], a avaliação clínica deve incluir sintomas como erupção malar, fotossensibilidade, úlceras orais, alopecia, febre, artrite e fenômeno de Raynaud, bem como alterações laboratoriais (citopenias, proteinúria, hipocomplementemia). Recomenda-se a pesquisa de ANA em casos suspeitos, com encaminhamento à reumatologista para avaliação complementar com anticorpos específicos para LES em casos positivos [27–29].

A AR compartilha suscetibilidade genética com CBP e frequentemente precede seu desenvolvimento. Embora os autoanticorpos relacionados à AR (fator reumatóide, anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico [anti-CCP]) sejam mais frequentemente detectados em pacientes com CBP (65,7%) do que em pacientes saudáveis, a prevalência de AR clinicamente manifesta permanece relativamente baixa [11,13,30]. Não se recomenda a realização de exames sorológicos de rotina; no entanto, os pacientes que apresentarem sintomas sugestivos (artralgia, edema articular ou rigidez matinal) devem ser encaminhados para avaliação reumatológica [11,13,30–32].

RECOMENDAÇÕES

1. Realizar triagem orientada por sintomas para doenças autoimunes extra-hepáticas, em vez de realizar testes generalizados.
2. Realizar o rastreamento de doenças autoimunes tireoidianas por meio da dosagem anual de TSH, avaliando os anticorpos anti-TPO quando os resultados estiverem anormais.
3. Avaliar a possibilidade de SS em cada consulta, com base nos sintomas de síndrome sicca, e realizar exames complementares, se for o caso.
4. Realizar avaliação clínica para ES/fenômeno de Raynaud, com exames de anticorpos e encaminhamento em caso de suspeita.
5. Realizar o rastreamento de pacientes sintomáticos para a doença celíaca por meio da detecção de anticorpos antitransglutaminase tecidual.
6. Investigar o LES somente quando houver suspeita clínica (ANA e anticorpos específicos da doença).
7. Não realizar exames de triagem de rotina para AR; avalie apenas se houver sintomas articulares sugestivos.
8. Encaminhar o paciente a especialistas, conforme necessário; as manifestações extra-hepáticas geralmente não alteram a terapia hepática baseada em AUDC.

2.2 DOENÇAS AUTOIMUNES EXTRA-HEPÁTICAS RELACIONADAS À CEP

Pacientes com CEP apresentam alta prevalência de doenças autoimunes concomitantes; estudos mostram que 71,4% apresentam pelo menos uma doença imunomediada associada e 22,7% apresentam mais de uma doença além da CEP [33]. A relação temporal entre a CEP e essas doenças varia, já que a DII tende a ocorrer com mais frequência na CEP de início precoce, enquanto outras doenças autoimunes são mais comuns na CEP de início tardio [33]. Essas condições podem surgir antes, simultaneamente ou após o diagnóstico da CEP, o que justifica uma vigilância clínica contínua durante todo o acompanhamento [34].

A DII é a manifestação extra-hepática mais grave na CEP e está presente em 70% a 80% dos pacientes. Dois terços desses casos são diagnosticados como colite ulcerativa, enquanto um terço é diagnosticado como doença de Crohn ou como colite indeterminada [1,35,36]. A DII associada à CEP apresenta características distintas, incluindo predominância de colite do lado direito, preservação do reto e ileíte de refluxo, frequentemente acompanhadas de quadro clínico assintomático, apesar da atividade endoscópica e histológica significativa [1,34]. Portanto, todos os pacientes com CEP devem ser submetidos a uma ileocolonoscopia com biópsia ao diagnóstico, independentemente da presença de sintomas intestinais [1]. Em pacientes sem DII no diagnóstico inicial, o exame deve ser repetido a cada 5 anos ou sempre que surgirem sintomas sugestivos [1].

A prevalência da disfunção tireoidiana na CEP é de aproximadamente 11%, semelhante à observada em outras doenças hepáticas autoimunes, como a CBP [37]. Embora não haja diretrizes específicas para o rastreamento da tireoide na CEP, as evidências da CBP apoiam o monitoramento anual do TSH sérico em todos os pacientes [37].

Pacientes com CEP apresentam um risco 7,95 vezes maior de desenvolver diabetes tipo 1 e um risco 2,54 vezes maior de desenvolver diabetes tipo 2 em comparação com a população geral [38]. A prevalência relatada é de aproximadamente 3,1% para o diabetes tipo 1 e de 6,3% para o diabetes tipo 2 [39]. Assim, todos os pacientes com CEP devem ser submetidos a exames de triagem para diabetes, especialmente aqueles com fatores de risco adicionais, por meio da medição da glicemia em jejum e da hemoglobina glicada (HbA1c), de acordo com as recomendações gerais de triagem [38].

Além disso, a prevalência da doença celíaca em pacientes com colangiopatias autoimunes é de aproximadamente 3,5%, o que é significativamente maior do que na população geral [40]. Recomenda-se a realização de exames de triagem, especialmente em pacientes com sintomas gastrointestinais, esteatorreia grave, anemia ou elevação inexplicável das aminotransferases [41–43].

A sarcoidose e a SS também ocorrem com maior frequência em pacientes com CEP [33]. No entanto, não há recomendações para a realização de exames de triagem em massa para essas condições.

RECOMENDAÇÕES

1. Realizar o rastreamento de DII em todos os pacientes com CEP ao diagnóstico, por meio de ileocolonoscopia com biópsia, independentemente da presença de sintomas gastrointestinais.
2. Realizar a vigilância colonoscópica periodicamente (normalmente a cada 3–5 anos) em pacientes sem DII ou antes disso, caso surjam sintomas.
3. Tratar a DII conforme as diretrizes da gastroenterologia.
4. Avaliar a possibilidade de doença relacionada à IgG4 medindo os níveis séricos de IgG4 em todos os pacientes com CEP, a fim de excluir a colangite associada à IgG4.
5. Avaliar a presença de outras doenças autoimunes (por exemplo, doenças tireoidianas, doença celíaca, SS, sarcoidose) com base na suspeita clínica, em vez de realizar exames de triagem de rotina.
6. Realizar o rastreamento do DM de acordo com as diretrizes para a população em geral, considerando a maior prevalência da doença na CEP.
7. Não alterar o tratamento específico para a CEP com base exclusivamente em doenças autoimunes extra-hepáticas; integrar a uma abordagem multidisciplinar.

3. DEFICIÊNCIAS VITAMÍNICAS NAS DOENÇAS HEPÁTICAS COLESTÁTICAS

Em doenças hepáticas crônicas com colestase avançada, podem surgir deficiências de vitaminas lipossolúveis, particularmente as vitaminas A, D, E e K, devido à alteração da absorção intestinal. Na

CEP, foram relatadas deficiências de vitaminas A, D e E em 40%, 14% e 2% dos pacientes com doença em estágio inicial, números que aumentam para 82%, 57% e 43%, respectivamente, nos estágios avançados [2]. Da mesma forma, pode ocorrer má absorção de vitaminas lipossolúveis na CBP, especialmente em pacientes com icterícia prolongada [4]. Essas deficiências podem contribuir para doenças ósseas metabólicas, coagulopatia e, com menos frequência, cegueira noturna ou neuropatia periférica [3,44].

O tratamento eficaz das deficiências vitamínicas é fundamental no contexto da diminuição do fluxo biliar e da má absorção de vitaminas lipossolúveis observados nas doenças colestáticas. A osteodistrofia hepática torna-se mais prevalente nos estágios avançados da doença, resultando tanto da redução da densidade mineral óssea quanto da osteomalácia relacionada à hipovitaminose D, e apenas uma minoria dos pacientes mantém a densidade óssea normal nesses estágios [16,44].

Recomenda-se a avaliação regular dos níveis de vitaminas, com a implementação de suplementação para prevenir complicações. A suplementação com vitamina D e cálcio é especialmente importante para a manutenção da saúde óssea, e formulações parenterais podem ser necessárias em casos de colestase avançada [1–3,45]. O nível de vitamina K deve ser avaliado por meio do RNI, uma vez que a deficiência pode se desenvolver rapidamente devido às reservas limitadas do organismo [1,46].

Em pacientes com cirrose que apresentam fragilidade ou sarcopenia, a suplementação empírica com multivitamínicos por via oral é recomendada como uma abordagem pragmática, devido ao baixo custo e aos efeitos colaterais mínimos. As decisões relativas à dosagem de manutenção a longo prazo dependem do fato do paciente continuar ou não em risco nutricional [46].

RECOMENDAÇÕES:

- 1. Avalie os níveis de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) em pacientes com colestase crônica ou avançada. Em casos de deficiência ou quando houver forte suspeita de deficiência, especialmente na má absorção ou em doença em estágio avançado.**
- 2. Vitamina D: Monitore regularmente e recorra à suplementação para manter níveis adequados e saúde óssea (> 30 ng/mL).**
- 3. Vitaminas A e E: Suplementar em casos de deficiência confirmada ou na presença de sintomas (por exemplo, cegueira noturna ou manifestações neurológicas, respectivamente).**
- 4. Vitamina K: Suplementação em casos de coagulopatia ou de risco de sangramento; utilizar a via parenteral em casos de colestase grave.**
- 5. Acompanhe a resposta e ajuste as doses com base nos parâmetros clínicos e laboratoriais.**

4. DISLIPIDEMIA E RISCO CARDIOVASCULAR

A dislipidemia é uma característica da colestase e apresenta alta prevalência na CBP, afetando até 80% dos pacientes [4]. Sua patogênese está intimamente ligada à secreção biliar alterada e à alteração da circulação entero-hepática. A redução do fornecimento intestinal e o refluxo sistêmico de ácidos biliares levam ao aumento dos níveis de colesterol total, fosfolípidios, ácidos graxos, LDL-C e HDL-C. Ao contrário da hipercolesterolemia típica, os níveis de HDL-C costumam estar elevados, e a lipoproteína anormal Lp-X. A Lp-X é uma resposta adaptativa à colestase, atuando como transportador lipídico e ajudando a reduzir os efeitos tóxicos dos ácidos biliares circulantes. No entanto, os exames lipídicos de rotina frequentemente medem a Lp-X como LDL-C, o que pode elevar falsamente os níveis de LDL e superestimar o risco cardiovascular. Notavelmente, a formação de Lp-X correlaciona-se mais com os níveis de ácidos biliares do que com o colesterol total [47].

Uma abordagem prática para interpretar com precisão níveis elevados de LDL-C consiste em medir a apolipoproteína B (ApoB). Se a ApoB estiver baixa, é provável que a elevação do LDL se deva à Lp-X, e a terapia hipolipemiante geralmente não é necessária, a menos que haja outros fatores de risco metabólicos [48]. Nesse contexto de alteração do metabolismo lipídico, pacientes com CBP e colesterol total basal >200 mg/dL apresentam um perfil lipidômico distinto e podem estar sujeitos a um risco maior de desfechos hepáticos adversos [49].

No que diz respeito ao risco cardiovascular, a maioria das evidências indica que a dislipidemia na CBP, por si só, não aumenta o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). No entanto, quando há fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como hipertensão, diabetes, obesidade ou tabagismo, o risco geral torna-se clinicamente relevante e deve ser controlado ativamente [50]. Além disso, evidências sugerem que o aumento do risco cardiovascular pode ocorrer independentemente dos fatores de risco tradicionais, com a inflamação sistêmica crônica contribuindo para um amplo espectro de doenças cardiovasculares, incluindo a aterosclerose. Notavelmente, pacientes mais jovens podem apresentar um risco cardiovascular relativo desproporcionalmente mais elevado [51,52].

As diretrizes específicas para a avaliação do risco cardiovascular em doenças colestáticas são limitadas. Nesse contexto, é essencial priorizar a estratificação global do risco cardiovascular, em vez de se basear apenas em níveis isolados de lipídios, especialmente em pacientes com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) ou hipertensão concomitantes. Essa abordagem está alinhada às principais recomendações das sociedades médicas, que enfatizam a avaliação e o manejo integrados do risco de DCVA [53].

Na CEP, os fatores de risco tradicionais para a DCVA são frequentemente observados. A vigilância contínua e os cuidados preventivos são essenciais, especialmente em pacientes com DII concomitante ou comorbidades [3,54]. A maioria dos eventos cardiovasculares na CEP ocorre em indivíduos com fatores de risco modificáveis, o que reforça a importância de uma avaliação abrangente de risco e de estratégias preventivas [55]. Na CBP, a terapia hipolipemiante não é indicada rotineiramente, mas deve ser considerada em pacientes com DCVA estabelecida, diabetes ou outros fatores de risco

cardiovasculares significativos. As estatinas são seguras e eficazes nessa população, mesmo na presença de alterações nos parâmetros bioquímicos hepáticos. Os fibratos também podem ser utilizados, particularmente em casos específicos, mas exigem cautela quando combinados com estatinas e são geralmente evitados em casos de cirrose [54,56,57]. Mudanças na alimentação, atividade física e controle das comorbidades metabólicas, continuam sendo um pilar fundamental do tratamento.

Em condições colestáticas pediátricas, como a atresia biliar e a ALGS, a avaliação do risco cardiovascular não deve basear-se exclusivamente nos perfis lipídicos. Marcadores vasculares não invasivos, incluindo a espessura íntima-média carotídea e a pressão arterial, podem fornecer informações adicionais sobre o risco cardiovascular precoce [58]. No entanto, a importância clínica a longo prazo desses achados ainda precisa ser investigada.

RECOMENDAÇÕES

1. Avaliar o risco cardiovascular global com base nos fatores de risco tradicionais (por exemplo, hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade e histórico familiar)
2. Interprete o LDL-C com cautela em casos de colestase, pois o Lp-X pode levar a uma superestimativa sem refletir o verdadeiro risco aterogênico.
3. Não se deve tratar a hipercolesterolemia isolada em doenças colestáticas, a menos que haja fatores de risco cardiovasculares adicionais ou DCVA comprovada; considere a terapia farmacológica em pacientes com CEP ou CBP e fatores de risco metabólicos concomitantes.
4. As estatinas devem ser utilizadas como terapia de primeira linha quando indicadas; são seguras e eficazes no tratamento da doença hepática colestática.
5. Utilize os fibratos de forma seletiva e evite-os em casos de cirrose avançada ou na combinação com medicamentos de alto risco.
6. Enfatize a mudança no estilo de vida e garanta a reavaliação regular dos fatores de risco cardiovasculares.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023;77:659–702. <https://doi.org/10.1002/hep.32771>.
- [2] Chazouilleres O, Beuers U, Bergquist A, Karlsen TH, Levy C, Samyn M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2022;77:761–806. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.011>.
- [3] Díaz-González Á, Molera C, Gómez-Domínguez E, Muñoz-Bartolo G, Ampuero J, Fernández-Rodríguez C, et al. Spanish clinical practice guidelines for the diagnosis and management of cholestatic liver diseases in adult and pediatric population: Joint report from AEEH and SEGHP. *Gastroenterología y Hepatología* 2025;50:2629. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2025.502629>.
- [4] Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017;67:145–72. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.

- [5] Bittencourt PL, Cançado ELR, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AEB, et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol* 2015;52:15–46. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032015000500002>.
- [6] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2022;75:1012–3. <https://doi.org/10.1002/hep.32117>.
- [7] Goyal RM, Bansal B, Ayyad M, Singh A, Morales EM, Qureshi I, et al. Clinical outcomes in patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis overlap syndrome in the United States. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2025;49:102598. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2025.102598>.
- [8] Dalekos GN, Gatselis NK. Variant and Specific Forms of Autoimmune Cholestatic Liver Diseases. *Arch Immunol Ther Exp* 2019;67:197–211. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00550-9>.
- [9] Dalekos G, Gatselis N, Drenth JP, Heneghan M, Jørgensen M, Lohse AW, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2025;83:453–501. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.017>.
- [10] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4–Associated Cholangitis: Clinical Profile and Response to Therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706–15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.12.009>.
- [11] Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, Alalkim F, Lytyak E, Trivedi H, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. *J of Gastro and Hepatol* 2021;36:936–42. <https://doi.org/10.1111/jgh.15214>.
- [12] Chalifoux SL, Konyon PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut and Liver* 2017;11:771–80. <https://doi.org/10.5009/gnl16365>.
- [13] Qian Q, Wu Y, Cui N, Li Y, Zhou Y, Li Y, et al. Epidemiologic and genetic associations between primary biliary cholangitis and extrahepatic rheumatic diseases. *Journal of Autoimmunity* 2024;148:103289. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103289>.
- [14] Pham-Dobor G, Kaltenecker P, Temesfoi V, Bajnok L, Nemes O, Bodis B, et al. Systematic Analysis and Network Mapping of Disease Associations in Autoimmune Polyglandular Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110:1716–28. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae701>.
- [15] Jiang B, Linden PA, Gupta A, Jarrett C, Worrell SG, Ho VP, et al. Conventional Computed Tomographic Calcium Scoring vs full chest CTCS for lung cancer screening: A cost-effectiveness analysis. *BMC Pulm Med* 2020;20. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01221-8>.
- [16] Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. *WwwTheLancetCom* 2024;404:1053–66. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01303-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01303-5).
- [17] Zapata M, Pagan-Torres H, Mayo MJ. Systemic Complications of Primary Biliary Cholangitis. *Clinics in Liver Disease* 2024;28:115–28. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.07.004>.
- [18] Zheng B, Vincent C, Fritzler MJ, Sénécal J-L, Koenig M, Joyal F. Prevalence of Systemic Sclerosis in Primary Biliary Cholangitis Using the New ACR/EULAR Classification Criteria 2017;44. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160243>.
- [19] Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1046–9. <https://doi.org/10.1136/ard.60.11.1046>.
- [20] A M, M N, M E, Dn A. A comprehensive review of systemic sclerosis-primary biliary cholangitis overlap: emerging evidence for a distinct clinical subtype. *PubMed* 2025;37:413–21. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000001127>.
- [21] Fallahi P, Ruffilli I, Giuggioli D, Colaci M, Ferrari SM, Antonelli A, et al. Associations between Systemic Sclerosis and Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:266. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00266>.
- [22] Luo Y, Khan A, Liu L, Lee CH, Perreault GJ, Pomenti SF, et al. Cross-Phenotype Genome-Wide Association Study on the Shared Genetic Susceptibility to Systemic Sclerosis and Primary Biliary Cholangitis. *Arthritis & Rheumatology* 2025;77:727–39. <https://doi.org/10.1002/art.43081>.
- [23] Tana MM, Hirschfield GM. Primary Biliary Cholangitis and Prognostic Models—Reply. *JAMA* 2026;335:1274–5. <https://doi.org/10.1001/jama.2026.0526>.
- [24] Zingone F, Canova C, Forss A, Ebrahimi F, Cazzagon N, Rosato I, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Int* 2025;45:e70293. <https://doi.org/10.1111/liv.70293>.
- [25] Polpichai N, Saowapa S, Chan S-Y, Wattanachayakul P, Danpanichkul P, Fangsaard P, et al. Determining the association between systematic lupus erythematosus and the occurrence of

- primary biliary cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2024;36:1126–32.
- [26] Wang Y, Zhou Z, Zhang H-P. Causal association between systemic lupus erythematosus and primary biliary cholangitis: A bidirectional Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)* 2024;103:e38282. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038282>.
 - [27] Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1400–12. <https://doi.org/10.1002/art.40930>.
 - [28] Lam N-CV, Brown JA, Sharma R. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician* 2023;107.
 - [29] Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *JAMA* 2024;331:1480. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2315>.
 - [30] Ghazzi M, Mankai A, Zneidi I, Manoubi W, Melayah S, Mechi F, et al. Serological markers of rheumatoid arthritis in patients with primary biliary cholangitis and the vice versa: A Tunisian study. *Immunobiology* 2023;228:152398. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2023.152398>.
 - [31] Garcia-Montoya L, Nam JL, Duquenne L, Villota-Eraso C, Di Matteo A, Hartley C, et al. Prioritising referrals of individuals at-risk of RA: guidance based on results of a 10-year national primary care observational study. *Arthritis Res Ther* 2022;24:26. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02717-w>.
 - [32] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:394–419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>.
 - [33] Lamberts LE, Janse M, Haagsma EB, van den Berg AP, Weersma RK. Immune-mediated diseases in primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease* 2011;43:802–6. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.05.009>.
 - [34] Lindor KD, Kowdley KV, Harrison EM. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *American Journal of Gastroenterology* 2015;110:646–59. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.112>.
 - [35] von Seth E, Karlsen TH, Tanaka A, Ponsioen C, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet* 2026. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)02582-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)02582-6).
 - [36] Zhang Y, Gao X, He Z, Jia H, Chen M, Wang X, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Liver International* 2022;42:1814–22. <https://doi.org/10.1111/liv.15339>.
 - [37] Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, Enders FT, Lindor KD. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2009;29:1094–100. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02003.x>.
 - [38] Ludvigsson JF, Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S. Risk of diabetes and cardiovascular disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2014;60:802–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.017>.
 - [39] Jensen A-SH, Winther-Sørensen M, Burisch J, Bergquist A, Ytting H, Gluud LL, et al. Autoimmune liver diseases and diabetes: A propensity score matched analysis and a proportional meta-analysis. *Liver International* 2023;43:2479–91. <https://doi.org/10.1111/liv.15720>.
 - [40] Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *The American Journal of Gastroenterology* 2002;97:2609–13. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(02\)04389-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(02)04389-7).
 - [41] Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2017;23:776–91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.776>.
 - [42] Singh P, Singh AD, Ahuja V, Makharia GK. Who to screen and how to screen for celiac disease. *World J Gastroenterol* 2022;28:4493–507. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i32.4493>.
 - [43] Zingone F, Bai JC, Cellier C, Ludvigsson JF. Celiac Disease–Related Conditions: Who to Test? *Gastroenterology* 2024;167:64–78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.044>.
 - [44] Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018;67:1568–94. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315259>.
 - [45] Verkade HJ, Felzen A, Keitel V, Thompson R, Gonzales E, Strnad P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2024;81:303–25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.006>.
 - [46] Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1611–44. <https://doi.org/10.1002/hep.32049>.

- [47] Reshetnyak VI, Maev IV. Features of Lipid Metabolism Disorders in Primary Biliary Cholangitis. *Biomedicines* 2022;10:3046. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123046>.
- [48] Kalra DK, Shotwell M, Garg A, Duell PB, Wilson DP, Martin SS, et al. Lipoprotein X – Pathophysiology, diagnosis, and management. *Journal of Clinical Lipidology* 2025;19:759–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.05.015>.
- [49] Zheng L, Tian S, Yang C, Li B, Jia G, Liu Y, et al. Hypercholesterolemia Is Associated With Dysregulation of Lipid Metabolism and Poor Prognosis in Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2024;22:1265-1274.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.01.039>.
- [50] Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Ahuja W, Spanuchart I, Thongprayoon C. Coronary artery disease in primary biliary cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepatology Research* 2015;45:1055–61. <https://doi.org/10.1111/hepr.12452>.
- [51] Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *The Lancet* 2022;400:733–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01349-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01349-6).
- [52] Porsch F, Binder CJ. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2024;21:780–807. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01045-7>.
- [53] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*. *European Heart Journal* 2020;41:111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- [54] Suraweera D, Fanous C, Jimenez M, Tong MJ, Saab S. Risk of Cardiovascular Events in Patients with Primary Biliary Cholangitis - Systematic Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2018;6:119–26. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00064>.
- [55] Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC, Sperling LS, Virani SS, et al. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:3153–67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.005>.
- [56] Al-Shakhshir S, Trivedi PJ. Complications of cholestasis: symptoms and extrahepatic manifestations. *Medicine* 2023;51:422–6. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.03.009>.
- [57] Angelara M, Papachristou K, Papatheodoridi M, Nasiri-Ansari N, Karagiannakis DS, Androutsakos T. Primary biliary cholangitis. Treatment options in 2025. A narrative review. *Front Immunol* 2025;16:1698833. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1698833>.
- [58] Janowski K, Obrycki Ł, Litwin M, Czubkowski P, Wierzbicka-Rucińska A, Gliwicz-Miedzińska D, et al. Cardiovascular Risk Assessment in Children With Chronic Cholestatic Liver Diseases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2020;71:647–54. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002874>.